

o CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Las grandes historias comienzan aquí...

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

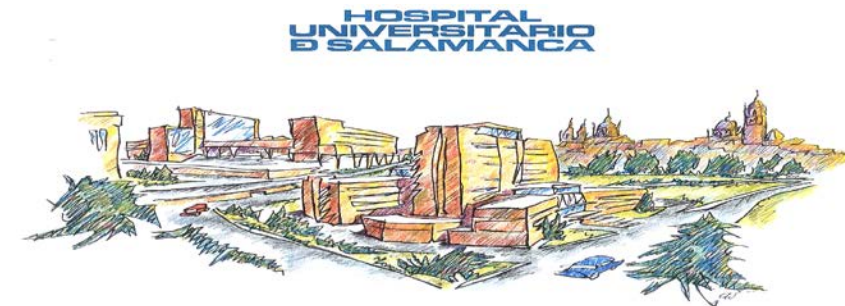
16-18
noviembre
de 2018



Declarado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Cánceres de cabeza y cuello tratamientos disponibles

Juan Jesús Cruz Hernández
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Universidad de Salamanca



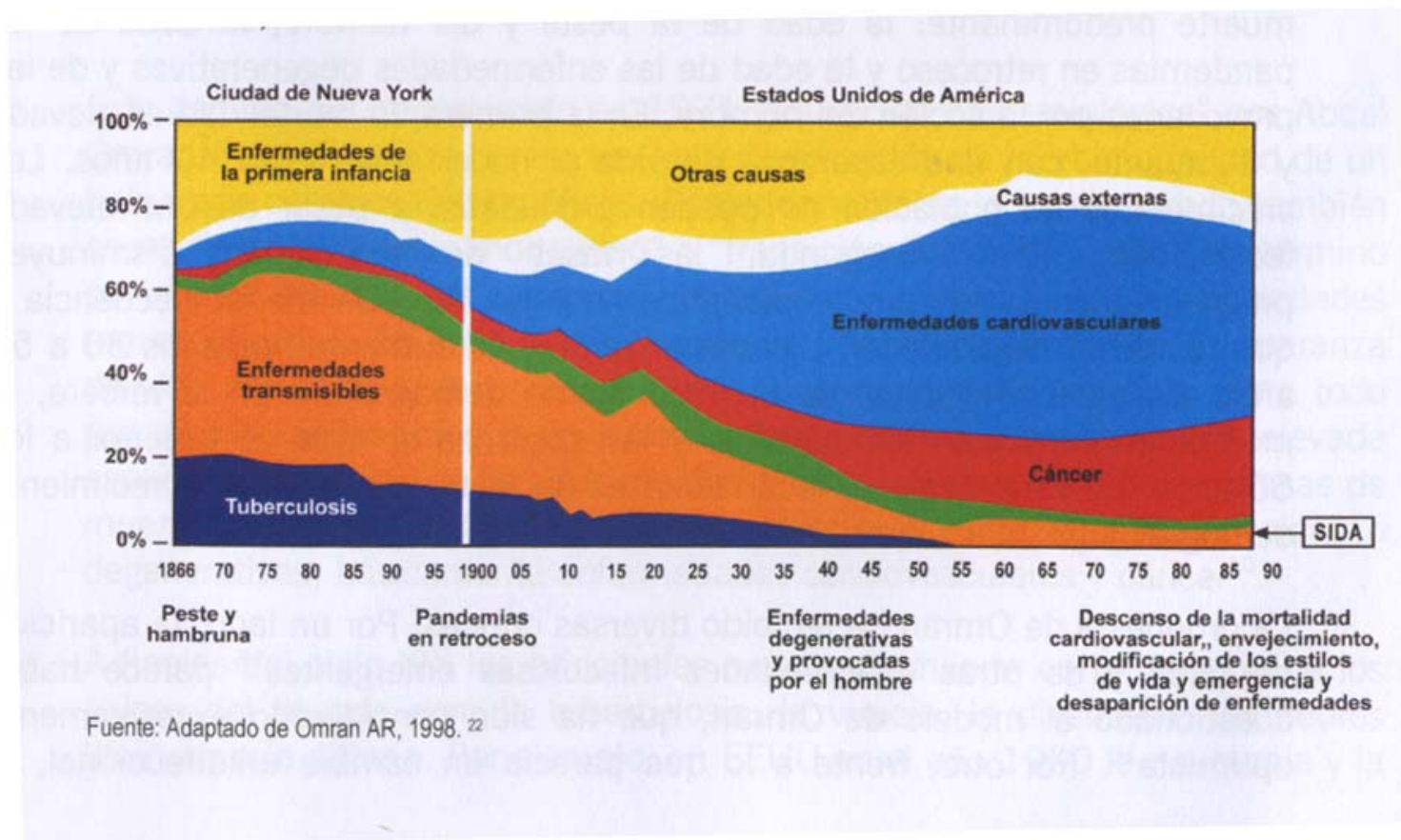
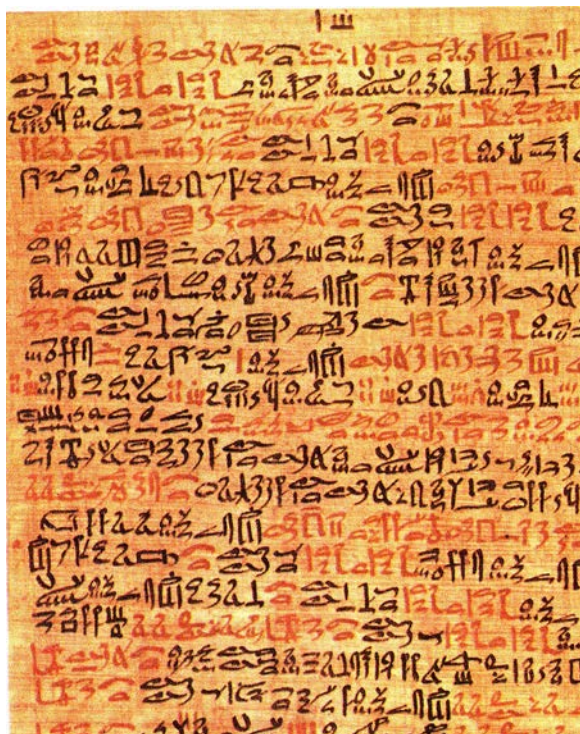
Sumario

- **Magnitud del problema**
- **Evolución del tratamiento del cáncer**
- **Evolución en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello**

Sumario

- **Magnitud del problema**
- **Evolución del tratamiento del cáncer**
- **Evolución en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello**

El cáncer una enfermedad de siempre ... pero



Magnitud del problema

- **Globocan** : datos de epidemiología descriptiva de cánceres (exceptuando piel no melanomas) a nivel mundial 2012.
 - Incidencia : 14.100.000 casos nuevos /año
 - Mortalidad : 8.200.000 muertes / año
 - Prevalencia : 32.600.000 casos/ año
 - Tercera causa de muerte en el mundo después de las enfermedades infecciosas y las cardiovasculares
 - Cálculo para el año 2025 mas de 25.000.000 casos / año

International Agency for Research on Cancer

Incidencia en España



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

- De acuerdo con REDECAN el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron **colo-recto** (41.441 casos), **próstata** (33.370 casos), **pulmón** (28.347 casos), **mama** (27.747 casos) y **vejiga** (21.093 casos).

Mortalidad en España



Instituto de Salud Carlos III. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. 2014

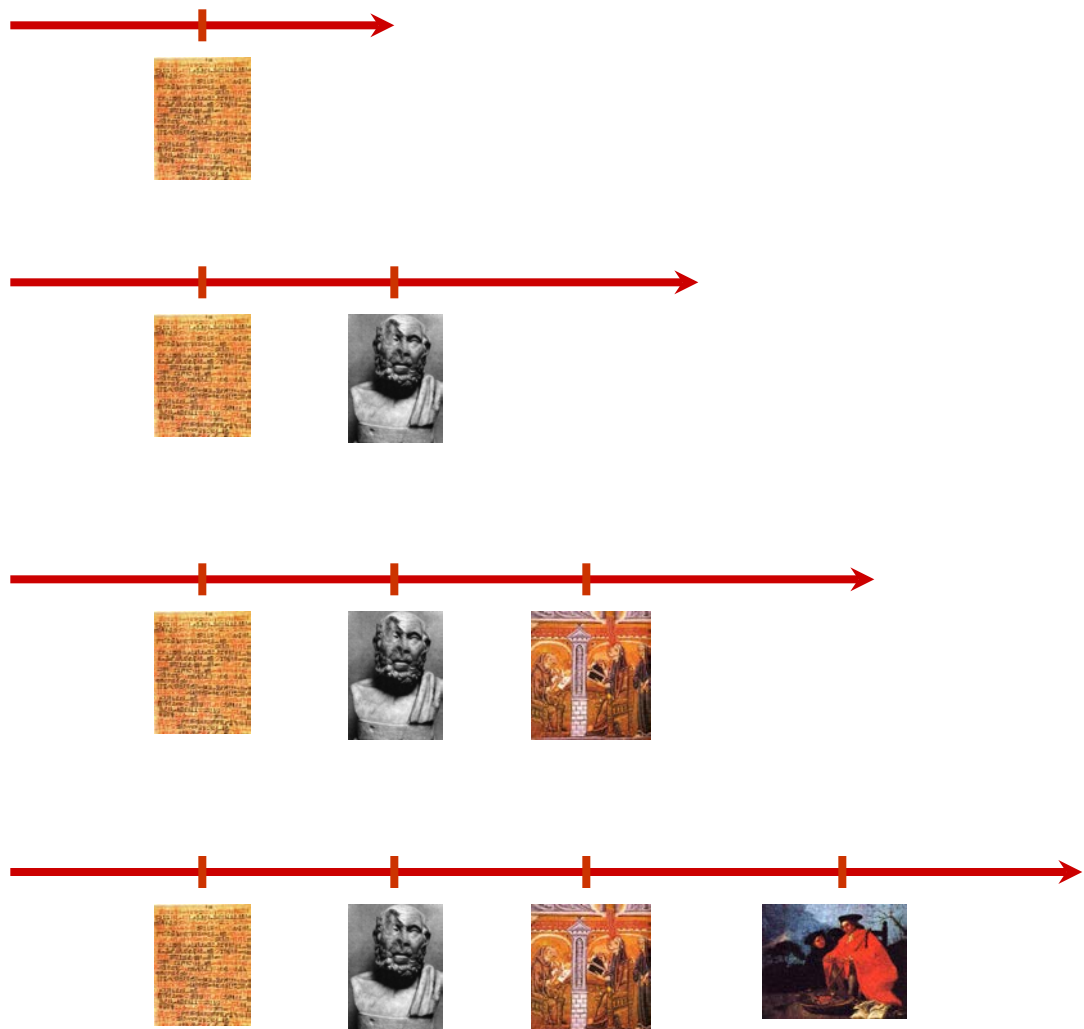
Según los últimos datos del INE de 31 de enero de 2014, los tumores fueron la **segunda causa de muerte en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones**. Se calcula que la mortalidad por cáncer para el año 2014 en España fue de **106.039** fallecimientos (65.019 casos en varones y 41.020 en mujeres).

Por sexo, los tumores fueron la **primera causa de muerte en los hombres** y la **segunda causa en mujeres**.

Sumario

- Magnitud del problema
- *Evolución del tratamiento del cáncer*
- Evolución en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello

Evolución del conocimiento de la mano de la tecnología



Teoría humoral



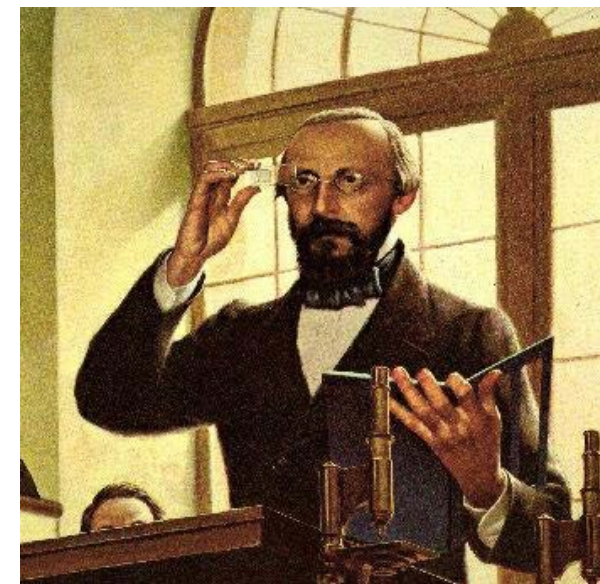
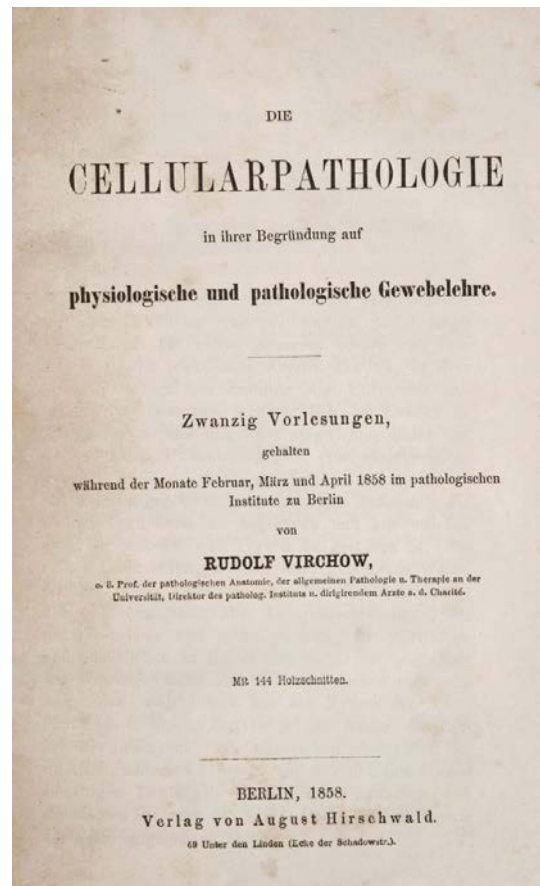
Autopsia

“el cuerpo que oculta la enfermedad se hizo transparente a la mirada del médico mediante la autopsia” .

Siglo XIX clave en el conocimiento y tratamiento del cáncer

En 1858, **Rudolph Virchow**, discípulo de **Müller**, publica *Cellularpathologie*, en donde expone el nuevo paradigma biológico (“*Omnis cellula a cellula*”) según el cual la célula es la unidad biológica de la normalidad y de la enfermedad .

- ❑ El cáncer su ejemplo mas paradigmático
- ❑ Surge la teoria anatomoclínica del cáncer



La cirugía como primer arma contra el cáncer



Anestesia



Antisepsia

!!!Cirugía del cáncer : MARGENES !!!
Cortar por tejido sana

La radioterapia como nueva arma local contra el cáncer



- 1895 Roentgen
- 1896 Becquerel
- 1898 Marie y Pierre Curie
- 1908 Belclere



Aplicación terapéutica en 1920

Evolución del tratamiento del cáncer. Siglo XX

- ☐ A principios del siglo XX solo 5% de curaciones, en los años 50 se llega al 25%. de curaciones
- ☐ Solo se curan algunos tumores localizados que puedan ser operados y/o radiados, la mayoría recaen.....
- ☐ No hay tratamiento para tumores metastásicos o tumores no operables
- ☐ Necesidad de terapia sistémica para metástasis y micrometastasis

Tratamiento Médico del cáncer

- **Bases científicas**
 - **Biología tumoral :**
 - Cinética celular: Quimioterapia
 - Mecanismos hormonales : Hormonoterapia
 - **Medicina molecular:**
 - Terapias contra dianas
 - **Sistema Inmune**
 - Inmunoterapia

Tratamiento Médico del cáncer: Quimioterapia

- Dos observaciones **empíricas** marcan los primeros balbuceos de la quimioterapia antineoplásica:

- II Guerra Mundial : **Puerto de Bari**



- **Mostazas nitrogenadas**

- **El efecto Farber:** el uso de conjugados de ácido fólico para tratar la anemia de los pacientes con procesos leucémicos provocaba un fenómeno de aceleración de la enfermedad en la médula ósea leucémica .

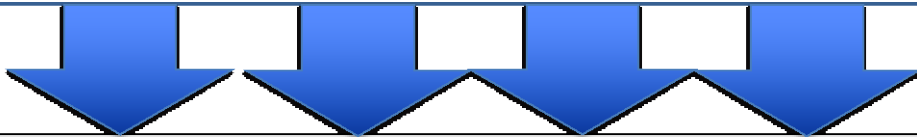


- **Metotrexate**

Evolución de tratamiento médico del cáncer

Quimioterapia : Observación clínica y bases biológicas : años 60 y 70

- Dos acontecimientos marcan el inicio y desarrollo de esta fase:
 - El **descubrimiento del DNA** (Watson & Crick. 1953)
 - La **descripción de la cinética celular** (1960)



- El uso de administraciones intermitentes (**CICLOS**) para permitir la regeneración de los tejidos sanos
- El nacimiento de la **POLIQUIMIOTERAPIA**

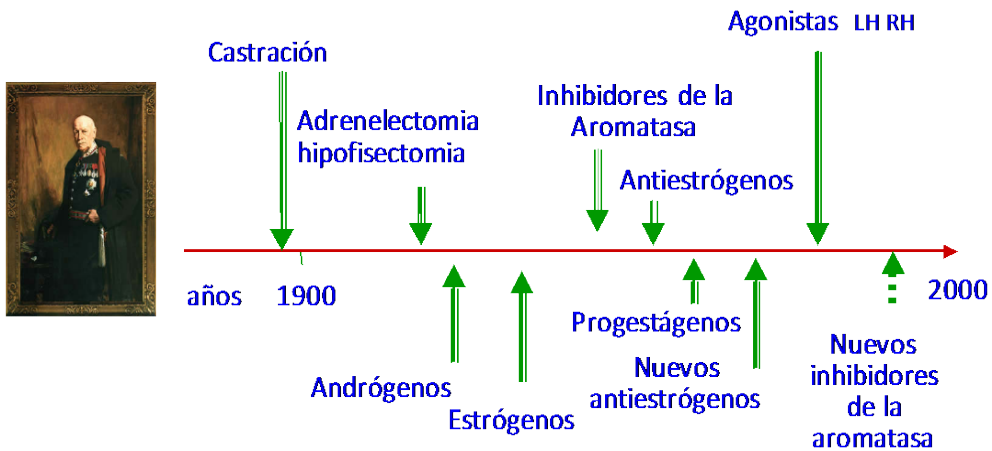
Primeras curaciones en leucemias y linfomas

Primeros tratamientos para la enfermedad metastásicas

1º gran hito : los tratamientos médicos pueden ser eficaces en la enfermedad metastásica

Evolución de tratamiento médico del cáncer

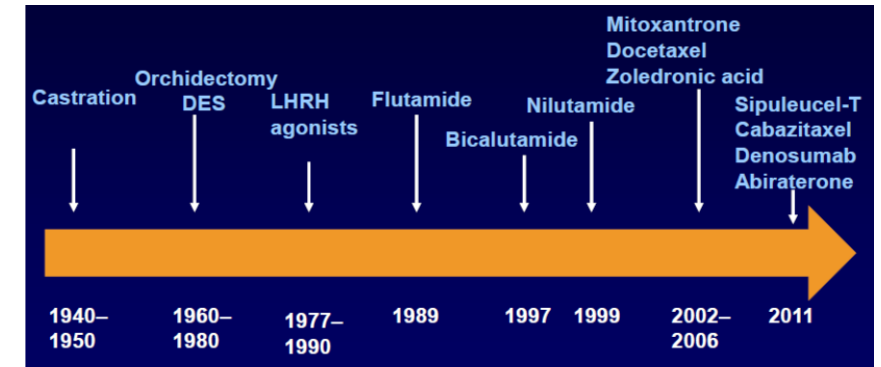
HORMONOTERAPIA



•1896 Beatson GW Lancet 1896; 2: 104-107.



•1940s Huggins CB, Hodges CV. Cancer Res. 1941;1:293-97

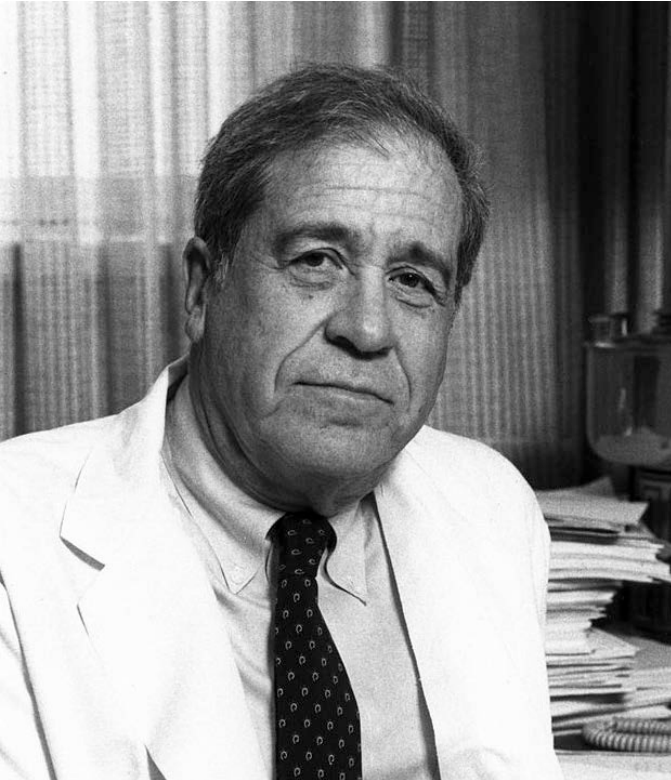


- ▶ 1966 – Dr Arthur L Walpole/Dr Dora Richardson
 - ▶ Developed Tamoxifen (ICI-46474)
 - ▶ Developed as a Contraceptive “Morning After Pill”
 - ▶ Never proved useful in human contraception



Concepto de micrometastasis

Un fenómeno que escapaba a la teoría de crecimiento local y a la práctica de extirpar con márgenes suficientes



Pese a operar con márgenes suficientes tumores localizados estos recaían.

La observación clínica, los avances en el conocimientos sobre Biología tumoral y cinética celular, permiten desarrollar el concepto de micrometástasis.

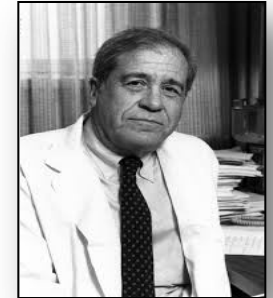
El cáncer de mama es una enfermedad sistémica y como tal hay que tratarla. B. Fisher 1964

Evolución del tratamiento del cáncer. Siglo XX

La ADYUVANCIA en cáncer de mama empieza a dar sus primeros pasos

- Bernard Fisher demuestra que MELFALAN x 2 años aumenta la supervivencia libre de recidiva tras mastectomía

N Engl J Med.1975



- + Giani Bonnadona del NCI-Milán prueba una combinación que llama CMF en cáncer de mama operado de alto riesgo con notable éxito.

N Engl J Med.1976

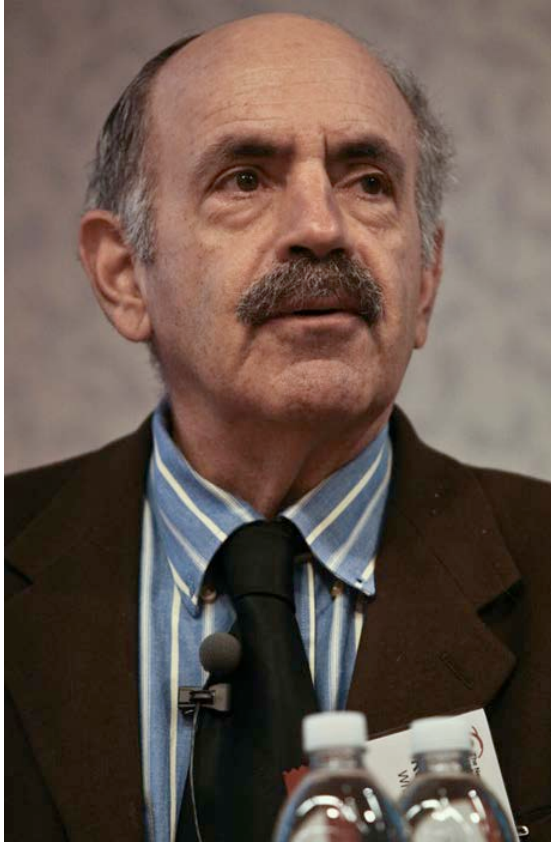


Neoadyuvancia un enorme paso de la quimioterapia

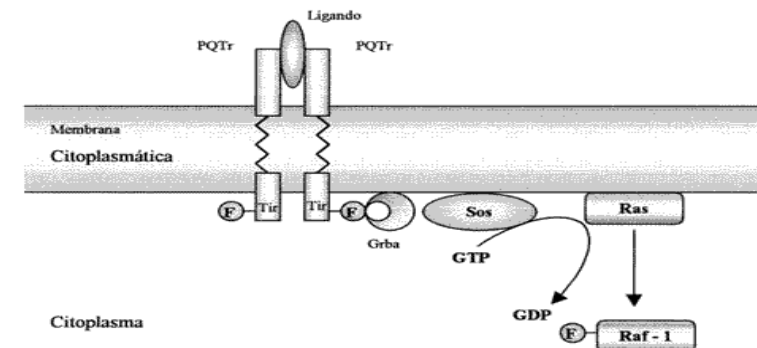
- También logran **hacer operables tumores inoperables** mediante la quimioterapia neoadyuvante (administrada antes del tratamiento local), o **desterrando las cirugías demolitivas** y haciendo solo tumorectomias en el cáncer de mama; y ello sin menoscabo de la supervivencia, como puso de manifiesto **Veronesi** en 1977. O consigue **preservar órganos** como la laringe reduciendo el tumor con la quimioterapia, como muestra un estudio del Grupo de Veteranos de EEUU en 1991.

2º gran HITO : Integración de tratamientos sistémicos y locales

Revolución en el conocimiento del cáncer



- ❑ 1971 , Nixon declara la guerra al cancer: Se destinan ingentes cantidades de dinero, para adquirir conocimiento y saber , el cómo y el por qué del cáncer
- ❑ 1982 ; **Weinberg** , descubre el primer oncogen
- ❑ Se inicia la teoria de las mutaciones somáticas del cáncer



Nature. 1982 Jun 10;297(5866):474-8.

Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarc

Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA

Revolución en el conocimiento del cáncer

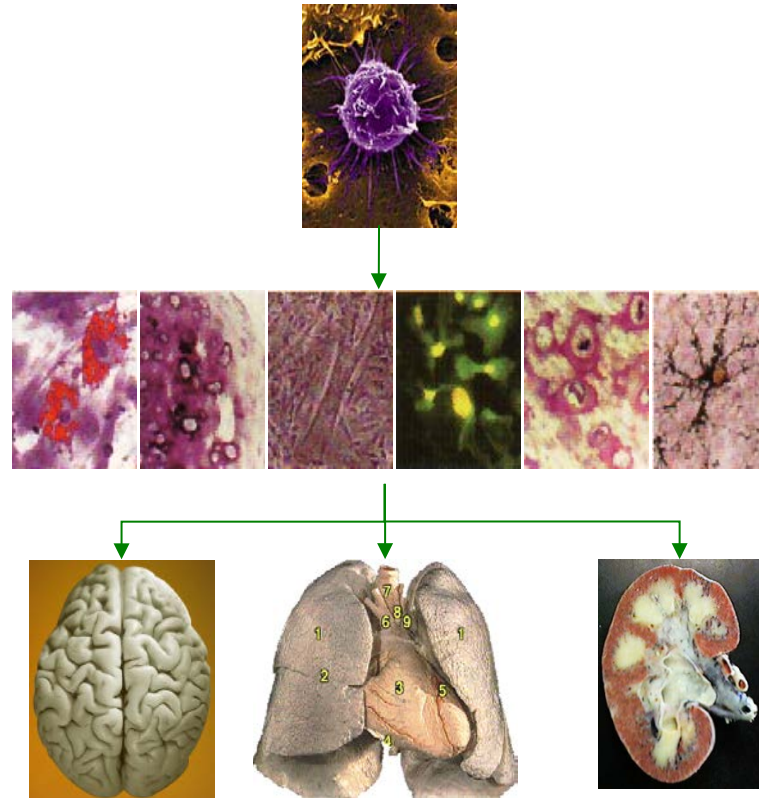
H. Varmus 1994

Es una enfermedad genética, por alteraciones
de los genes que controlan

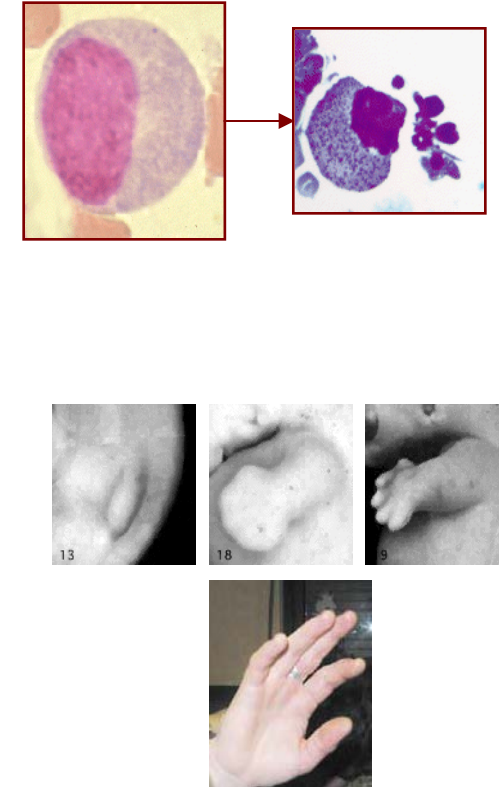
Proliferación



Diferenciación

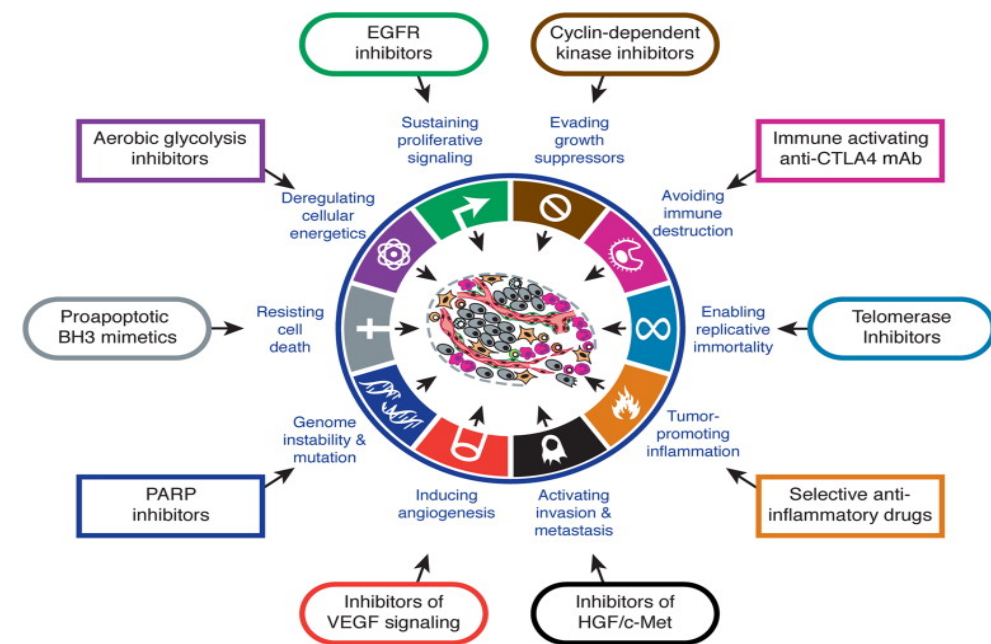
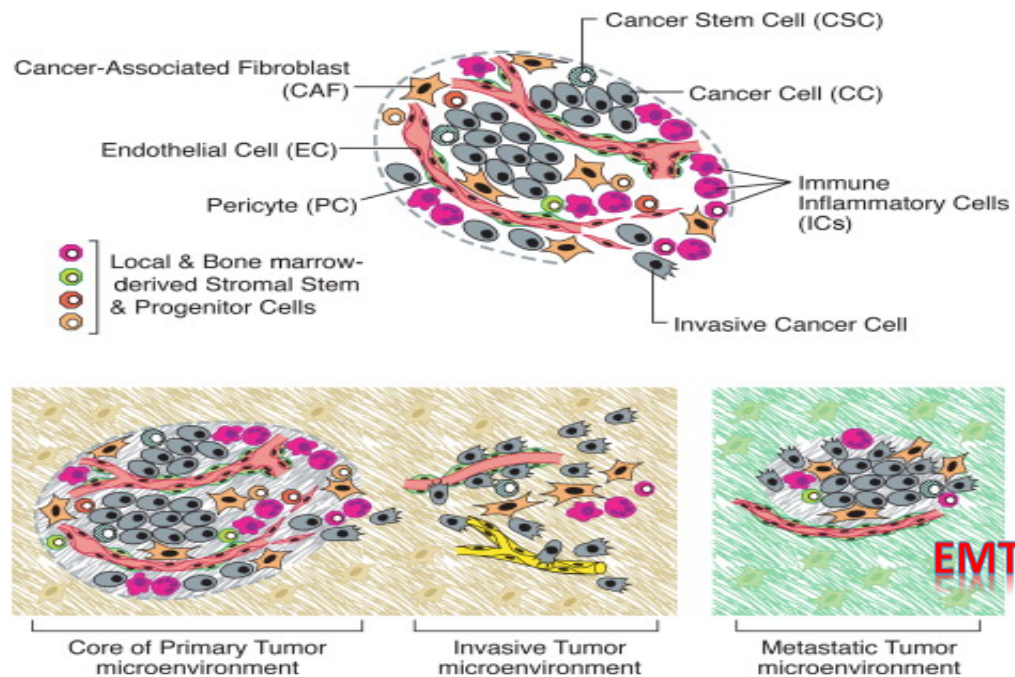


Muerte celular



Revolución en el conocimiento del cáncer

Surgen las dianas moleculares

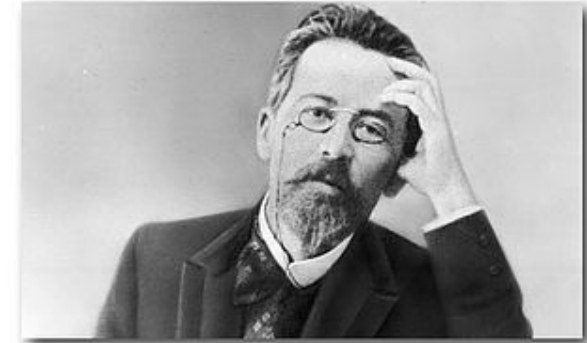


3º Hito del tratamiento médico del cáncer terapias dirigidas

La inmunoterapia el último gran paso en el tratamiento médico del cáncer

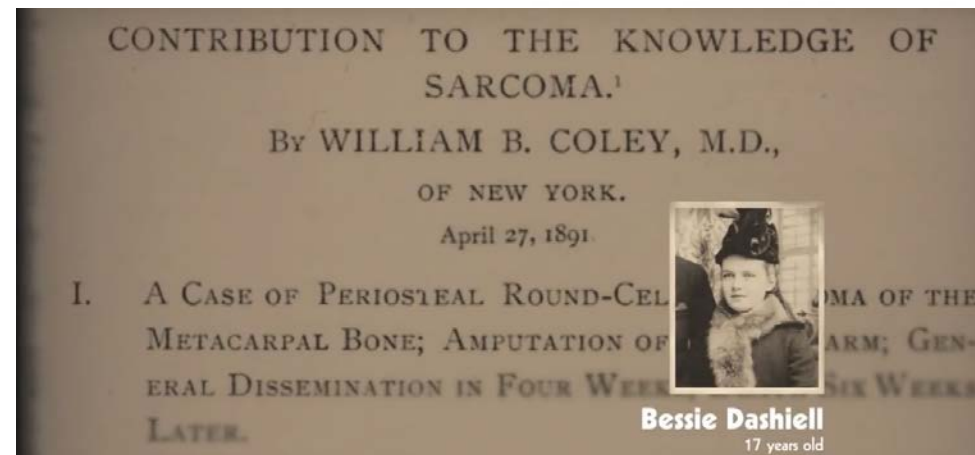
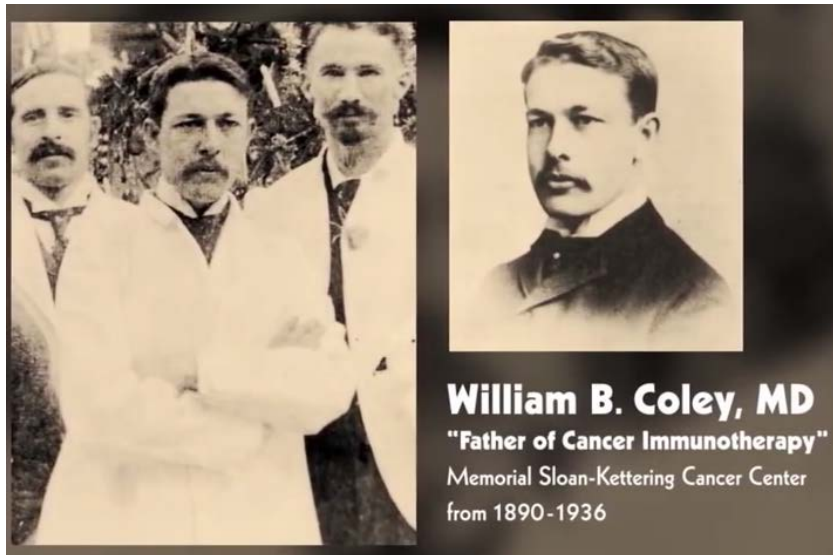
En 1884 se había observado cierta relación entre la infección por erisipela y la remisión de ciertos tumores y se dice que **Anton Chekhov** recogió datos sobre esa relación.

W. Coley lo lleva a la práctica clínica



"Medicine is my legal wife, literature is my mistress."

Anton Chekhov



La inmunoterapia el último gran paso en el tratamiento médico del cáncer

-*Paul Ehrlich (1909)* el cáncer ocurría de forma espontánea in vivo y el sistema inmune era capaz de reconocerlo y protegernos frente a él.

-*Thomas y Burnet (1957)* introdujeron la teoría de la *inmunovigilancia*:



Prof. Paul Ehrlich (1854-1915)
Premio Nobel 1908



Dr. F. M. Burnet (1899-1985)
Premio Nobel 1960
Director of the Hall Institute
1944-1965.

La inmunoterapia el último gran paso en el tratamiento médico del cáncer

Doherty P y Zinkernagel R. (1996) Inmunidad mediada por células

Steimarn R. (2011) : Avances en la inmunidad adaptativa



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996
Peter C. Doherty, Rolf M. Zinkernagel

Share this: [f](#) [G+](#) [t](#) [+](#) [e](#) 15

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996



Peter C. Doherty
Prize share: 1/2



Rolf M. Zinkernagel
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996 was awarded jointly to Peter C. Doherty and Rolf M. Zinkernagel *"for their discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defence"*



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman

Share this: [f](#) [G+](#) [t](#) [+](#) [e](#) 15

Ralph M. Steinman - Facts



Ralph M. Steinman

Born: 14 January 1943, Montreal, Canada

Died: 30 September 2011

Affiliation at the time of the award:
Rockefeller University, New York, NY, USA

Prize motivation: "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"

Field: immunity

Prize share: 1/2

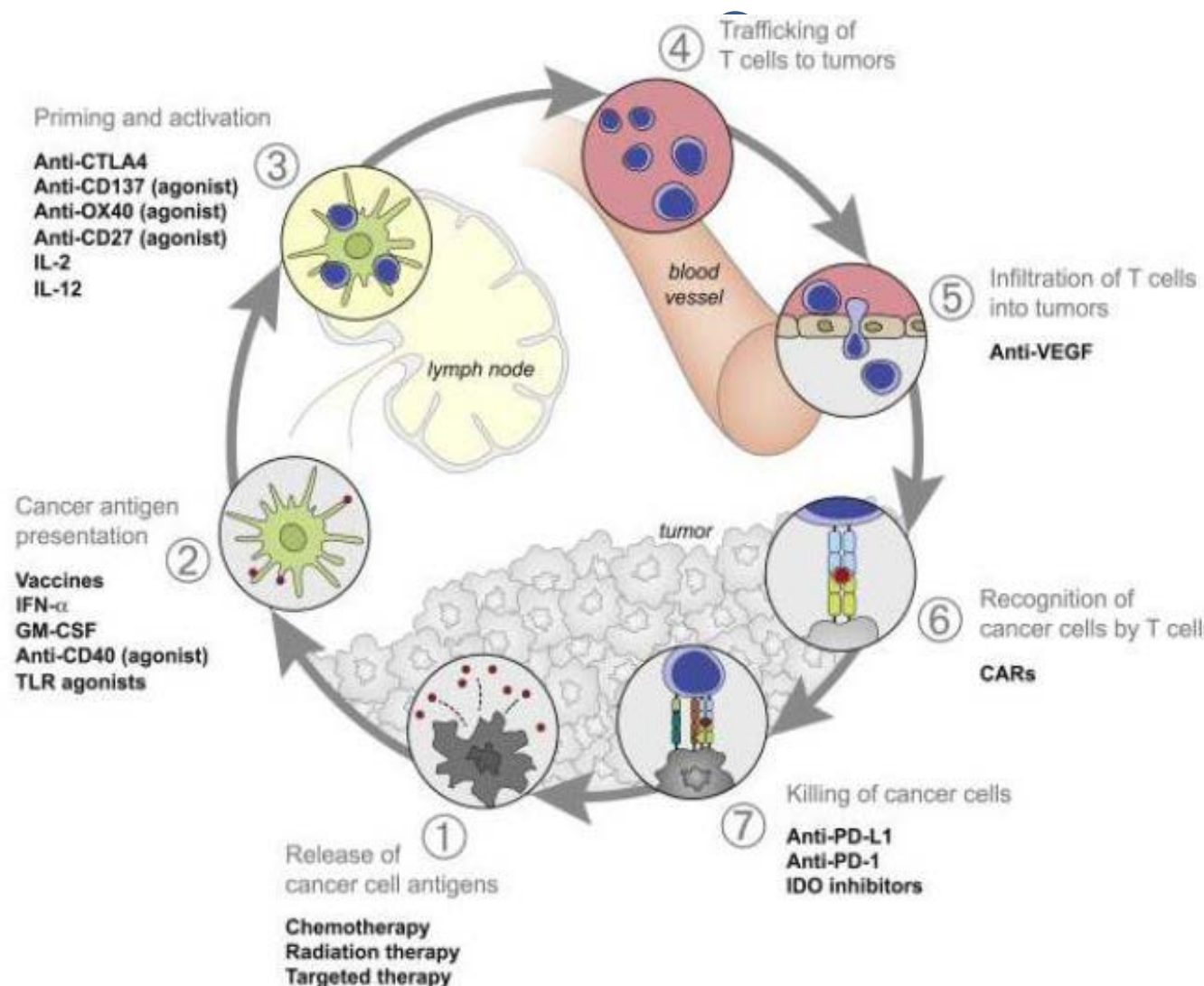
La inmunoterapia el último gran paso en el tratamiento médico del cáncer

EL OBJETIVO DE LA INMUNOTERAPIA FRENTE AL CÁNCER

Es iniciar o reiniciar un ciclo autosostenible de inmunidad frente al cáncer, permitiendo que se amplíe y propague, pero **no** como para generar respuestas inflamatorias autoinmunes desenfrenadas.

Inmunidad del cáncer: proceso cíclico que puede autopropagarse, derivando en una acumulación de factores estimulantes del sistema inmune que deben amplificar las respuestas a los Linfocitos T. El ciclo también se caracteriza por factores inhibitorios que conducen a mecanismos de retroalimentación reguladora inmune, que pueden frenar el desarrollo o limitar la inmunidad.

APC: células presentadoras de antígeno; **CTLs:** Linfocitos T citotóxicos.



Inmunidad y cáncer

El estadounidense **James P. Allison**, desde el MD Anderson Center en Texas, y el japonés **Tasuku Honjo**, de la Universidad de Kyoto, compartieron el galardón por sus **estudios en paralelo sobre proteínas que debilitan el sistema inmunológico**, y la posibilidad de bloquearlas para permitir que éste se lance más rápida y eficientemente sobre los tumores.



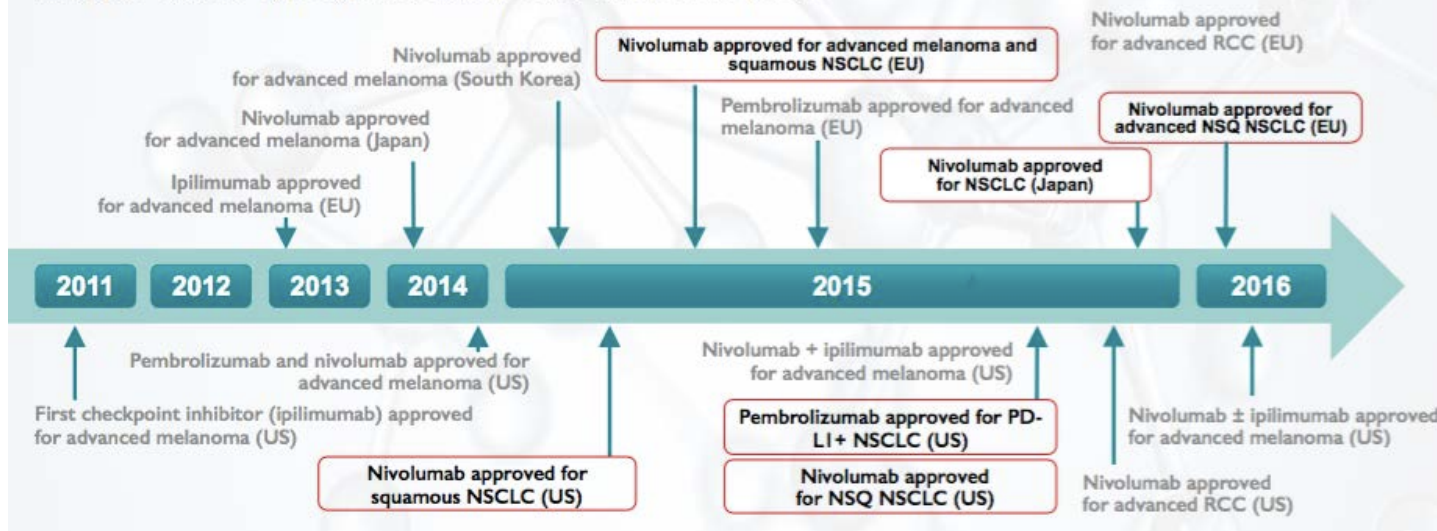
James P. Allison y Tasuku Honjo

Ilustración que representa a los ganadores del Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2018: a la izquierda, el norteamericano James P. Allison (Alice, estado de Texas, 1948); y a la derecha, el japonés Tasuku Honjo (Kioto, 1942).

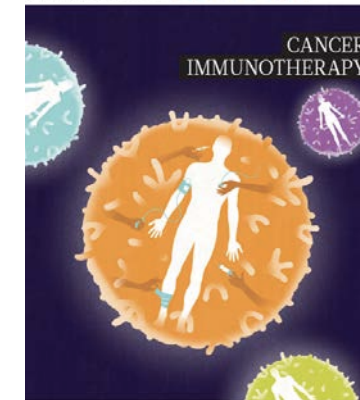
Premios Nobel 2018 de Medicina

La inmunoterapia el último gran pasa en el tratamiento médico del cáncer

- Checkpoint inhibitors, discovered in the 1990s, have had a major impact on the treatment of multiple cancer types, particularly over the past 5 years



natureOUTLOOK



Siglo XXI : 4º Hito : Avances en el conocimiento de la inmunidad y el cáncer y nuevos fármacos

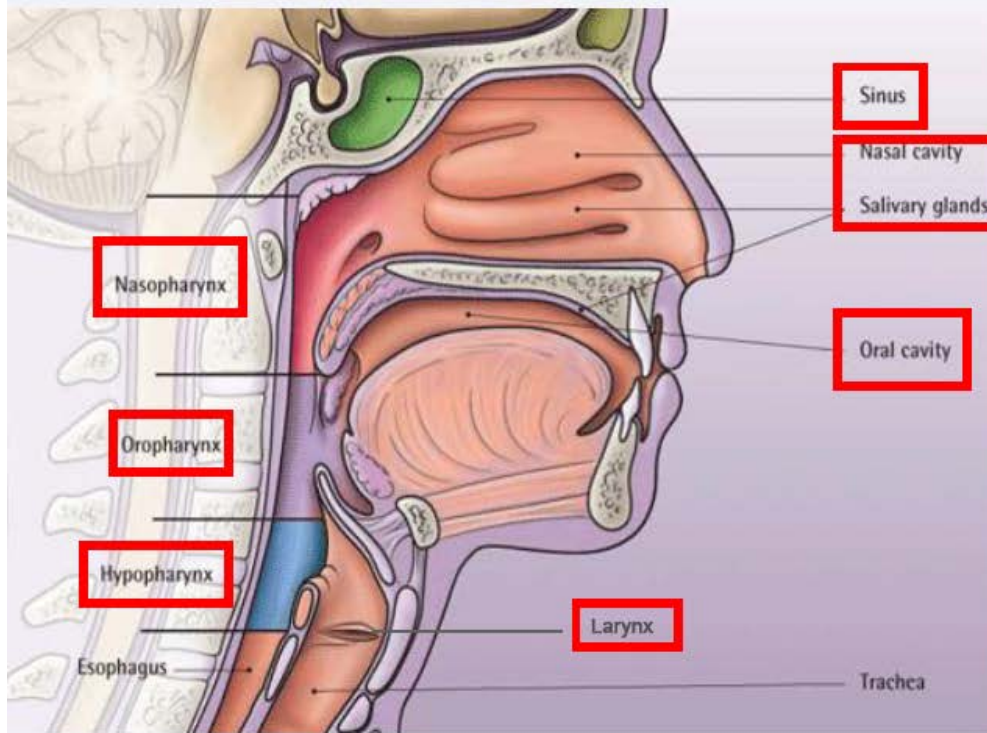
Sumario

- **Magnitud del problema**
- **Evolución del tratamiento del cáncer**
- **Evolución en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello**

¿Qué entendemos por tumores de Cabeza y cuello?



Mucosa de las vías aerodigestivas superiores



- **Laringe** (supraglotis, glotis, subglotis)
- **Hipofaringe** (Área postcricóidea, seno piriforme, pared faríngea posterior)
- **Orofaringe** (Base de lengua, amígdala, paladar blando).
- **Cavidad oral** (Mucosa bucal, trigono retromolar, alveolar, paladar duro, lengua móvil, suelo boca, mucosa labial)
- **Nasofaringe**
- **Cavidad nasal y Senos paranasales**
- **Glándulas salivares** (Parótida, submaxilar, sublingual, menores).

AJCC. CANCER STAGIN 8ª ed. 2017

¿Epidemiología de los T de Cabeza y Cuello?

Table 2. Projected burden of HNC by the year 2030

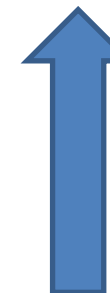
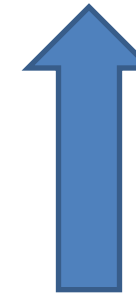
Year	Age, years	Lip and oral cavity (C00–08)		Other pharynx (C09–10, C12–14)		Larynx (C32)		Nasopharynx (C11)	
		males	females	males	females	males	females	males	females
<i>World</i>									
2012	<65	128,866	56,401	73,790	16,908	78,079	10,116	48,430	20,147
	≥65	70,109	44,997	41,341	10,348	60,023	8,659	12,466	5,648
	total	198,975	101,398	115,131	27,256	138,102	18,775	60,896	25,795
2030	<65	172,377	74,412	100,564	22,463	108,055	13,663	62,435	25,310
	≥65	126,477	77,604	74,607	17,928	108,294	14,992	22,508	9,788
	total	298,854	152,016	175,171	40,391	216,349	28,655	84,943	35,098
<i>More developed countries</i>									
2012	<65	38,559	13,750	28,864	5,346	27,139	3,680	3,540	1,289
	≥65	29,483	19,031	15,536	3,851	23,591	3,334	1,531	807
	total	68,042	32,781	44,400	9,197	50,730	7,014	5,071	2,096
2030	<65	39,275	13,604	29,454	5,307	27,914	3,667	3,542	1,256
	≥65	43,505	26,429	22,622	5,315	34,661	4,600	2,229	1,118
	total	82,780	40,033	52,076	10,622	62,575	8,267	5,771	2,374
<i>Less developed countries</i>									
2012	<65	90,307	42,651	44,926	11,562	50,940	6,436	44,890	18,858
	≥65	40,626	25,966	25,805	6,497	36,432	5,325	109,351	4,841
	total	130,933	68,617	731	18,059	87,372	11,761	55,825	23,699
2030	<65	128,478	60,642	65,689	16,440	76,081	9,364	61,718	25,305
	≥65	80,355	50,716	51,048	12,707	72,057	10,405	21,679	9,470
	total	208,833	111,358	116,737	29,147	148,138	19,769	83,397	34,775

Source: GLOBOCAN 2012.

Gupta et al. Oncology 2016

600.000 c/a

813.000 c/a



¿ Epidemiología de los TTCC en España

Varones

Casos nuevos:

6.166

Muertes

2.673

**5 º tumor en
Incidenia**

Mujeres

Casos nuevos:

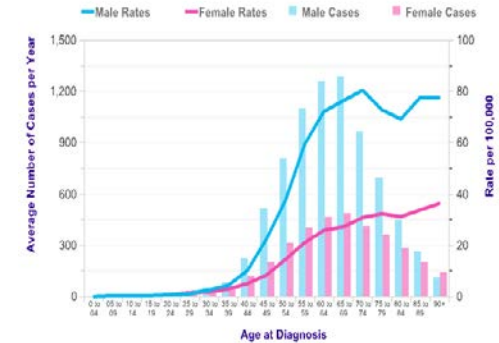
1.744

Muertes

530

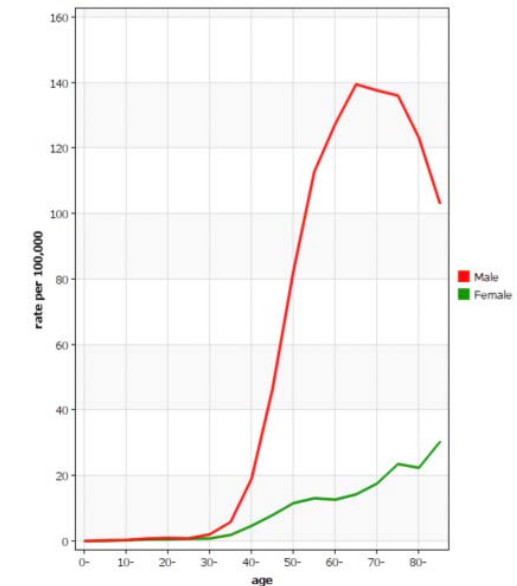
**13 º tumor en
Incidenia**

Cancer	Incidencia			Mortalidad			5-year prevalencia		
	Total	(%)	ASR	Total	(%)	ASR	Total	(%)	Prop.
Labios, cavidad oral	2.879	2.2	7.4	766	1.2	1.9	8.450	2.6	43.5
Nasofaringe	253	0.2	0.8	138	0.2	0.4	680	0.2	3.5
Faringe, otras localizaciones	1.373	1.1	3.9	672	1.1	1.8	3.408	1.0	17.5
Esófago	1.756	1.4	4.5	1.457	2.3	3.6	1.899	0.6	9.8
Estómago	4.866	3.8	11.0	3.335	5.2	7.0	7.913	2.4	40.7
Colorrecto	19.261	15.0	43.9	8.742	13.7	17.1	53.691	16.4	276.1
Hígado	4.006	3.1	9.9	3.049	4.8	6.9	4.065	1.2	20.9
Vesícula biliar	947	0.7	1.9	483	0.8	0.9	912	0.3	4.7
Páncreas	3.335	2.6	7.8	3.003	4.7	6.8	1.849	0.6	9.5
Laringe	2.914	2.3	7.8	1.235	1.9	2.9	10.246	3.1	52.7
Pulmón	21.780	16.9	52.5	17.430	27.4	40.3	22.768	7.0	117.1
Melanoma	2.286	1.8	6.6	527	0.8	1.2	9.208	2.8	47.3
Sarcoma de Kaposi	243	0.2	0.8	16	0.0	0.0	677	0.2	3.5
Próstata	27.853	21.7	65.2	5.481	8.6	8.6	102.559	31.4	527.3
Testículo	823	0.6	3.5	42	0.1	0.1	3.242	1.0	16.7
Riñón	4.346	3.4	11.3	1.531	2.4	3.3	12.670	3.9	65.2
Vejiga	11.584	9.0	26.0	4.102	6.5	7.6	39.824	12.2	204.8
Sistema nervioso	2.056	1.6	6.1	1.469	2.3	4.0	1.898	0.6	9.8
Tiroides	698	0.5	2.6	100	0.2	0.2	2.791	0.9	14.4
Linfoma de Hodgkin	616	0.5	2.4	117	0.2	0.3	2.119	0.6	10.9
Linfoma no Hodgkin	3.379	2.6	9.1	1.266	2.0	2.8	9.206	2.8	47.3
Mieloma múltiple	1.311	1.0	2.8	849	1.3	1.6	3.131	1.0	16.1
Leucemia	3.028	2.4	8.2	1.834	2.9	3.9	6.537	2.0	33.6
Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma)	128.550	100.0	312.8	63.579	100.0	136.1	326.493	100.0	1678.7



Spain 13 RCP Research on Cancer
Head and Neck

Cancer	Incidencia			Mortalidad			5-year prevalencia		
	Total	(%)	ASR	Total	(%)	ASR	Total	(%)	Prop.
Labios, cavidad oral	1.219	1.4	2.3	351	0.9	0.6	3.361	1.3	16.6
Nasofaringe	97	0.1	0.2	50	0.1	0.1	229	0.1	1.1
Faringe, otras localizaciones	157	0.2	0.4	93	0.2	0.2	384	0.2	1.9
Esófago	334	0.4	0.7	271	0.7	0.5	339	0.1	1.7
Estómago	2.944	3.4	5.1	2.054	5.2	3.1	4.698	1.8	23.3
Colorrecto	12.979	14.9	24.2	5.958	15.2	8.5	36.014	14.1	178.4
Hígado	1.516	1.7	2.4	1.487	3.8	2.0	1.441	0.6	7.1
Vesícula biliar	1.055	1.2	1.6	691	1.8	0.9	993	0.4	4.9
Páncreas	3.032	3.5	5.0	2.717	6.9	4.3	1.588	0.6	7.9
Laringe	268	0.3	0.7	86	0.2	0.2	954	0.4	4.7
Pulmón	4.935	5.7	11.3	3.688	9.4	8.0	5.380	2.1	26.6
Melanoma	2.718	3.1	7.2	440	1.1	0.9	10.584	4.1	52.4
Sarcoma de Kaposi	73	0.1	0.2	8	0.0	0.0	203	0.1	1.0
Mama	25.215	29.0	67.3	6.075	15.5	11.9	104.210	40.8	516.2
Cérvix	2.511	2.9	7.8	848	2.2	2.1	8867	3.5	43.9
Útero	5.121	5.9	11.6	1.211	3.1	1.9	19.272	7.6	95.5
Ovario	3.236	3.7	7.7	1.878	4.8	3.7	7.925	3.1	39.3
Riñón	2.128	2.4	4.8	764	1.9	1.2	6.023	2.4	29.8
Vejiga	2.205	2.5	3.7	905	2.3	1.1	7.401	2.9	36.7
Sistema nervioso	1.661	1.9	4.2	1.199	3.1	2.6	1.289	0.5	6.4
Tiroides	1.361	1.6	4.1	186	0.5	0.3	5.306	2.1	26.3
Linfoma de Hodgkin	534	0.6	2.2	95	0.2	0.2	1.525	0.6	7.6
Linfoma no Hodgkin	2.751	3.2	5.9	1.071	2.7	1.7	7.136	2.8	35.3
Mieloma múltiple	1.109	1.3	1.8	826	2.1	1.1	2.599	1.0	12.9
Leucemia	2.162	2.5	5.0	1.378	3.5	2.3	4.503	1.8	22.3
Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma)	86.984	100.0	198.2	39.183	100.0	67.0	255.195	100.0	1264.2





Factores de riesgo

Tabaco
Alcohol
Virus HPV VEB

Falta higiene buco-dental
Dieta pobre vegetales y frutas
Suceptibilidad genética
Malnutrición
Irritación mecánica
Asbesto
Niquel
Sexo masculino
Exposición ocupacional
Mate
Marihuana

Tabaco



Alcohol



Virus HPV



Hitos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello

- **Billroth 1873:** primera laringectomía
- **Bottini : 1875:** 1º curación
- **Crile: 1906 :**extirpación de ganglios cervicales
- **Saint Clair Thompson: 1912** inician la Cirugía funcional



Hitos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello

- 1912: Manual Radioterapia (ed. Oudin & Zimmer) , refieren un paciente con c. laringe tratado por Beclere y Violet. Muy malos resultados por toxicidad
- 1922 : Congreso de Paris. **H. Coutard** (Instituto Curie) presento el éxito de un paciente con cáncer de laringe tratado con radioterapia *lentamente*



Primeros tratamientos médicos

- ❑ **1970:** Tratamiento con **metotrexate** reduce tumor
- ❑ **1985:** Quimioterapia basada en dos drogas es mas efectiva y con toxicidad manejable
- ❑ **1983-89 :** Poliquimioterapia (CDDP y 5FU) **Wayne State University.**
Prof Al Sarrat
 - **Metastásico y/o recurrente**
 - **Localmente avanzado**
 - Neoadyuvancia
 - Concurrente



La quimioterapia en el tratamiento de la enfermedad loco-regional

2 de cada 3 pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados (III & IV) con una supervivencia a 5 años < del 40%

Clave de los tratamientos es el control locorregional

•Cirugía :	Tratamiento Local
•Radioterapia:	Tratamiento local
•Quimioterapia	
	Neoadyuvante: T. local y sistémico
	Adyuvante: T. sistémico
	Concomitante: T. local y sistémico
TRATAMIENTO	COMBINADO

Tratamiento combinado

2 grandes OBJETIVOS :

- **Mejorar supervivencia :**
 - Resecables e irresecables
- **Preservar órganos y función**
 - resecables



Se introduce la QT en la enfermedad loco-regional



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*

N Engl J Med 1991; 324:1685-1690 | June 13, 1991 | DOI: 10.1056/NEJM199106133242402

1º gran hito del tratamiento médico en TTCC

Hitos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello

No beneficios en supervivencia , excepto 2 estudios

GSTTC. Pacagnella, 1994

Sp 10 años: 16% vs 6% en irresecables

GETTEC. Domengne, 2000

Mediana SV: 5.1 vs 3.3 .

BENEFICIOS EN RESECABLES Y NO RESECABLES

Quimioterapia concurrente con RT

Adeltsein, 2003

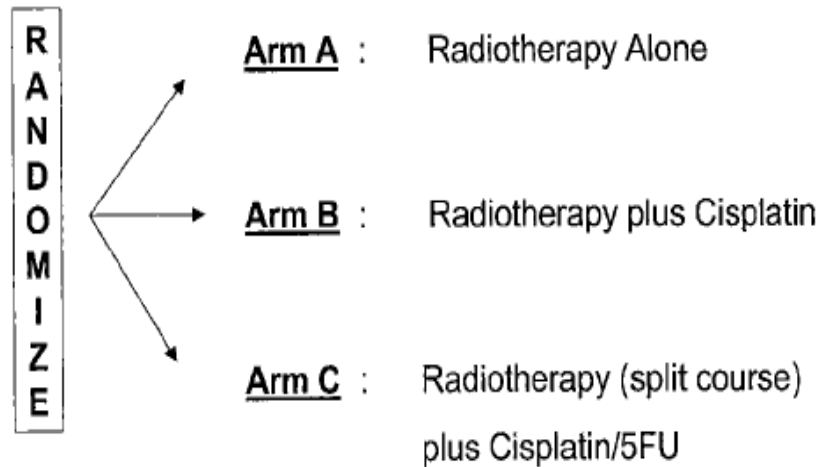
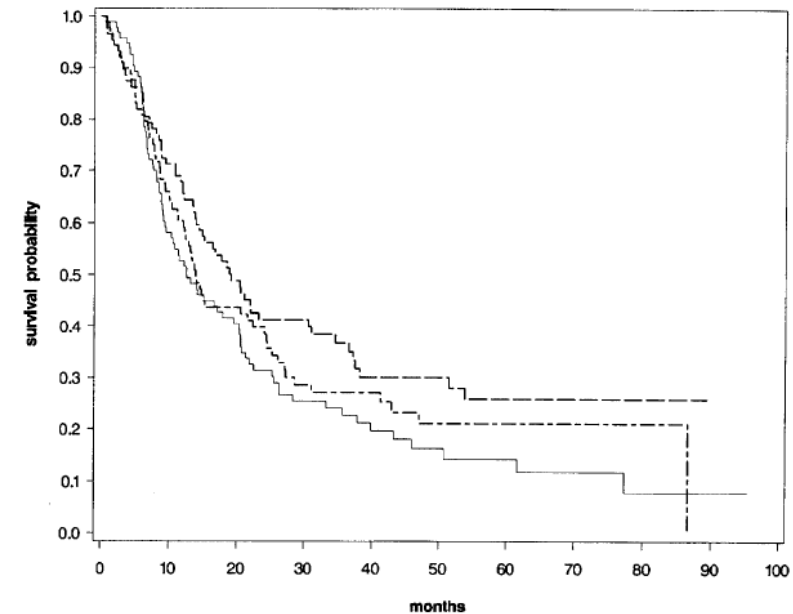


Fig 1. Treatment schema.



El régimen considerado estándar de QTRT: CDDP 100 mg/m² los días 1, 22 y 43

Quimioterapia concurrente con RT

Bernier/Cooper, 2004

	Tratamiento	Nº	Seguimiento	Local (%)	ILE (%)	SG (%)
Bernier 2004 EORTC	Rt frente a Rt + CDDP	334	60 meses	Tasa recaída: 31 vs 17 $p = 0,007$	A 5 años: 36 vs 47 $p = 0,04$ **	A 5 años: 40 vs 53p = 0,02 **
Cooper 2004 RTOG	Rt frente a Rt + CDDP	459	46 meses	Tasa recaída: 28 vs 8 $p = 0,01$	A 2 años: 45 vs 54 $p = 0,04$ **	A 2 años: 57 vs 64 $p = 0,19$ ns

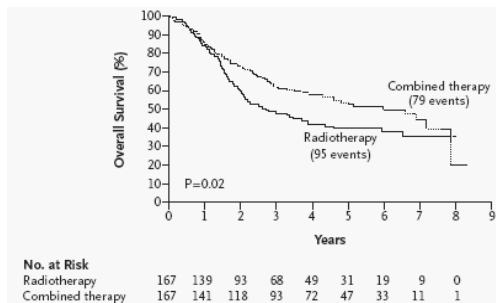


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival.
Patients assigned to combined therapy had higher survival rates than those assigned to radiotherapy (hazard ratio for death, 0.70; $P=0.04$).

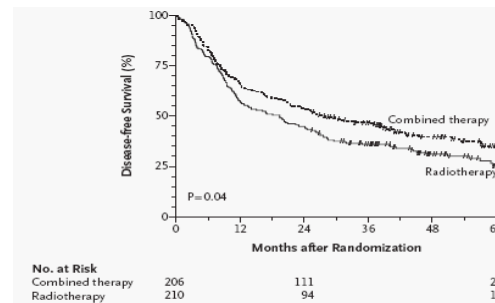
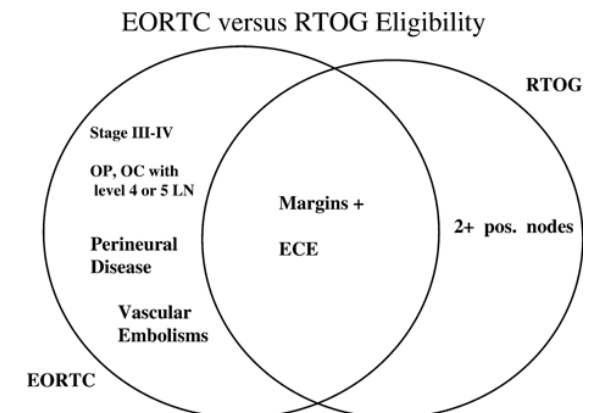


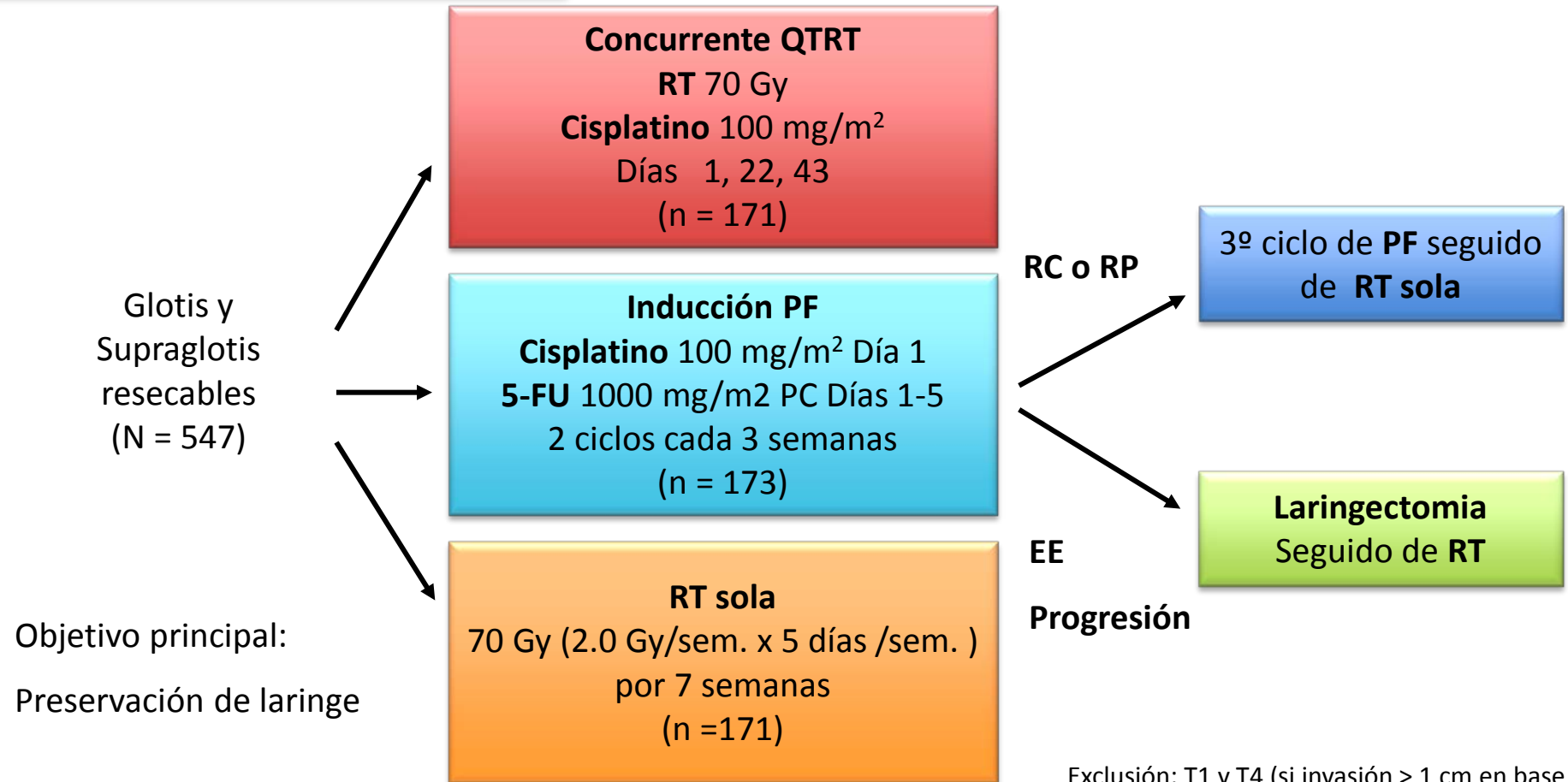
Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Disease-free Survival.
Patients assigned to receive radiotherapy and concurrent chemotherapy had a higher rate of disease-free survival than patients assigned to receive radiotherapy alone ($P=0.04$ by the log-rank test). Tick marks indicate censored data.



Quimioterapia concurrente con RT

Forasterier, 2003

RTOG 91-11



Se introduce la QT en la enfermedad loco-regional

Metanálisis, 2006



Meta-Analysis of Chemotherapy
in Head & Neck Cancer

	<i>Nº pacien.</i>	<i>p-valor</i>	<i>Beneficio Absoluto a 5 años</i>
Adyuvante	1854	NS	1 %
Neoadyuvante	5269	NS	2 % (5 % CF)
Concomitante	3727	< 0.0001	8 %
con CDDP			11 %
Total	10850	< 0.0001	4 %

2º hito la quimioterapia combinada aumenta la supervivencia

Nuevos esquemas de QT en la enfermedad loco-regional

VOLUME 31 · NUMBER 23 · AUGUST 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

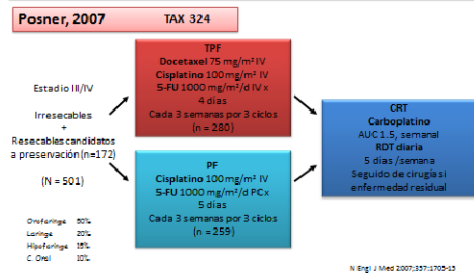
ORIGINAL REPORT

Esquema de tratamiento óptimo

.....PF vs TPF

Quimioterapia de inducción

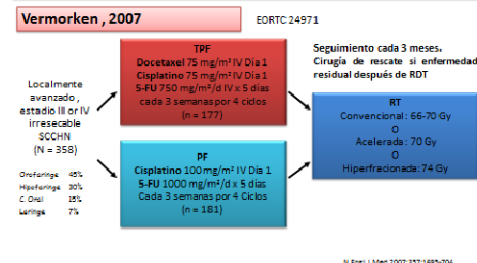
Quimioterapia de inducción en CCC Localmente Avanzado Irresecable



Lancet Oncol. 2011 Feb;12(2):153-9. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70779-5. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lorch JH¹, Galonsky O, Haddad R, Gillen K, Sader N, Tishler R, Tan M, Paccanaro J, Sammarino DR, Posner MR, TAX 324 Study Group.

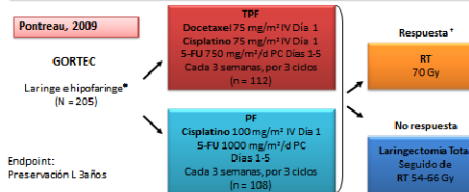
Quimioterapia de inducción

QT de inducción en CCC Localmente Avanzado Irresecable: Taxanos



Quimioterapia de inducción

Preservación de Órgano en Tratamiento del CCC Localmente Avanzado Resecable: Quimioterapia de inducción (taxanos)

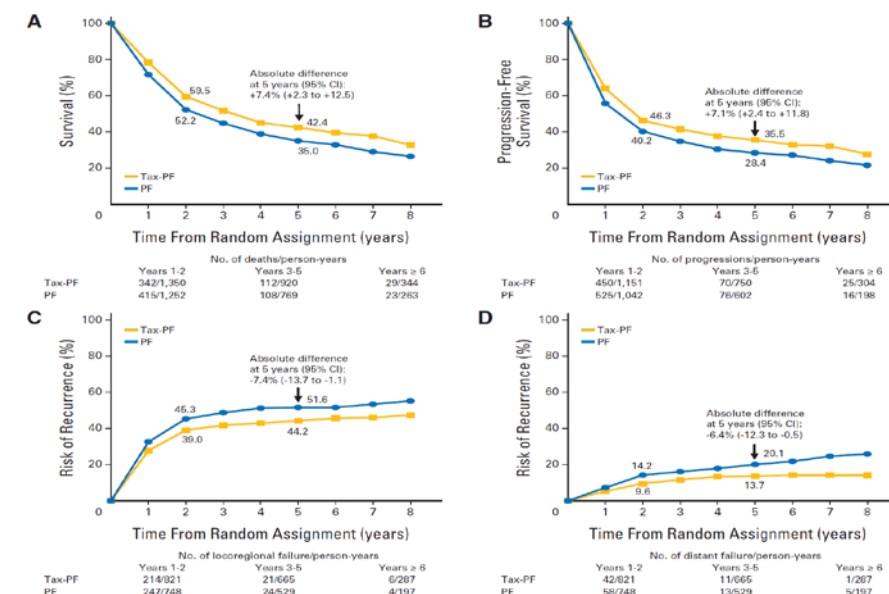


*T2-T4; T2 a no subsidiario de laringectomía parcial
*Respuesta: Regresión Tumoral > 50% y recuperación de la función laringea, sin fijación

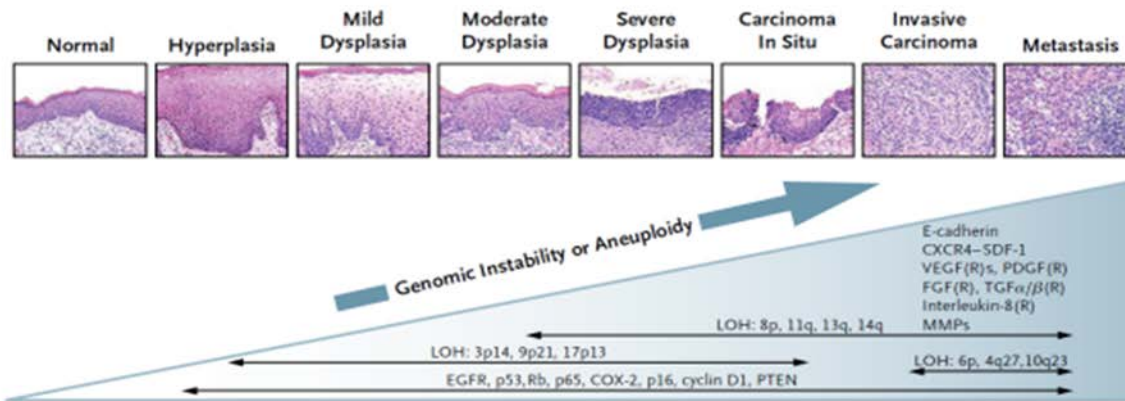
J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):488-506.

Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group

Pierre Blanchard, Jean Bourhis, Benjamin Lucas, Marshall R. Posner, Jan B. Vermorken, Juan J. Cruz Hernandez, Abderrahmane Bourredjem, Gilles Calais, Adriano Paccagnella, Ricardo Hitt, and Jean-Pierre Pignon on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group



Se introducen las Terapias contra dianas moleculares



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

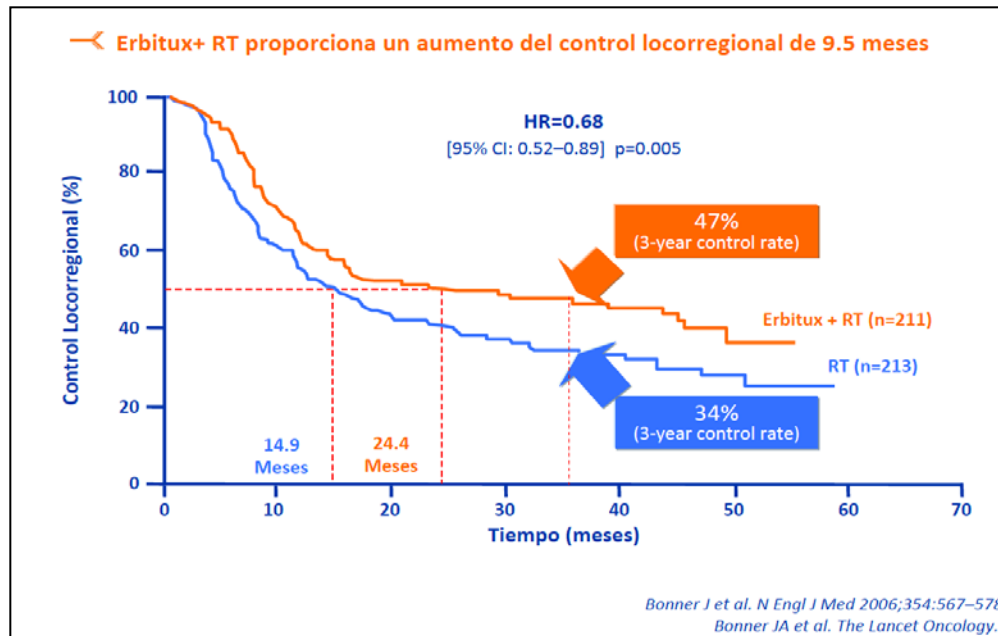
HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS CME

ORIGINAL ARTICLE

Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, M.D., Jordi Giral, M.D., Nozar Azarnia, Ph.D., Dong M. Shin, M.D., Roger B. Cohen, M.D., Christopher U. Jones, M.D., Ranjan Sur, M.D., Ph.D., David Raben, M.D., Jacek Jassem, M.D., Ph.D., Roger Ove, M.D., Ph.D., Merrill S. Kies, M.D., Jose Baselga, M.D., Hagop Youssoufian, M.D., Nadia Amellal, M.D., Eric K. Rowinsky, M.D., and K. Kian Ang, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2006; 354:567-578 | February 9, 2006 | DOI: 10.1056/NEJMoa053422

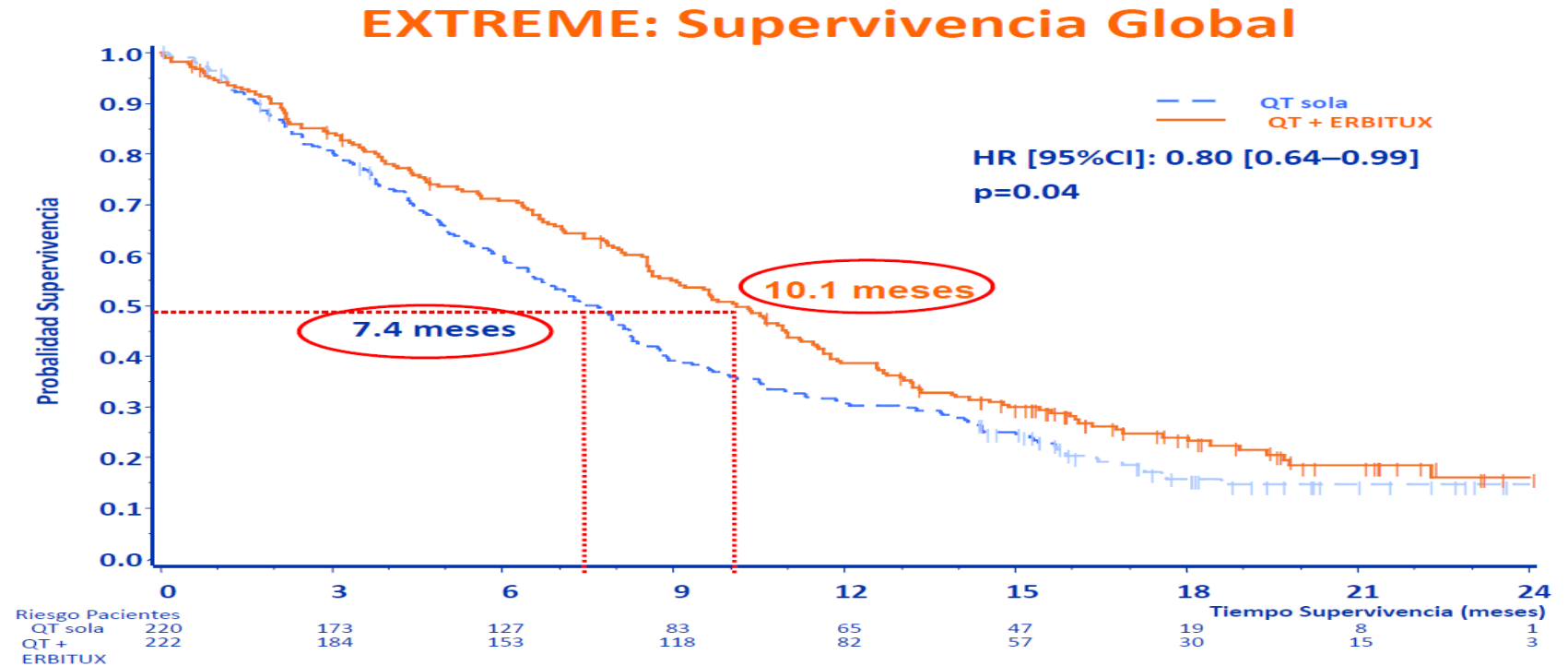
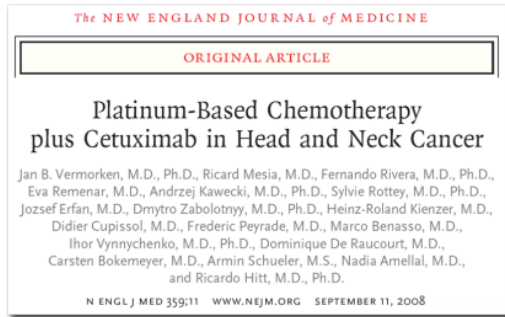


Estudio Bonner Preservación de órgano

Subanálisis de 171 pacientes con carcinoma de laringe e hipofaringe

	Preservación laríngea	
Tratamiento	Tasa 2 años	Tasa 3 años
RT (n=78)	80%	77%
ERBITUX + RT (n=93)	90%	87%

Se introduce las terapias contra dianas moleculares



Vermorken JB, et al. New Engl J Med 2008;359:1116–27

Se introduce las terapias contra dianas moleculares

Estudio TREMPLIN

Carcinomas Escamosos de laringe e hipofaringe candidatos a laringectomía no tratados previamente (n=153). Fase II randomizado



TPF	
Docetaxel:	75 mg/m ² , day 1 in each induction cycle
Cisplatin:	75 mg/m ² day 1 in each induction cycle
5-FU:	750 mg/m ² days 1–5 in each induction cycle
RT:	70 Gy
Cetuximab	400 mg/m ² 1 week prior to RT then 250 mg/m ² weekly on weeks 1–7
Cisplatin:	100 mg/m ² and day 1, 22, 43 post-randomization

- Primary endpoint: larynx preservation 3 months after treatment
- Secondary endpoints: larynx function preservation and survival 18 months after treatment

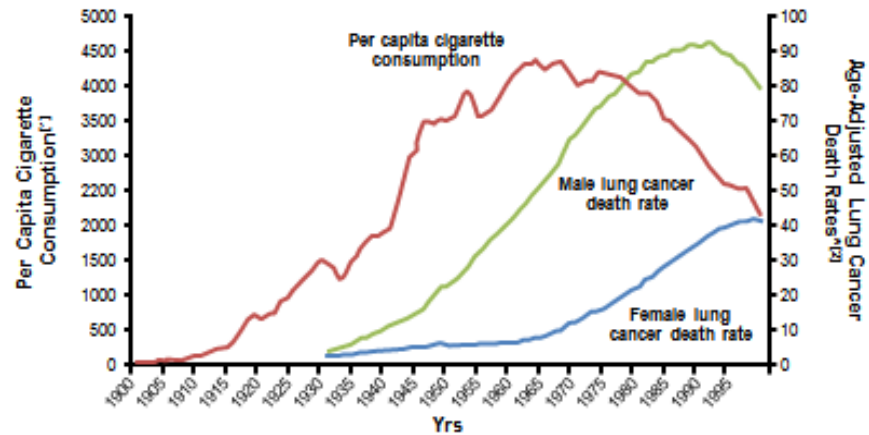
Lefebvre JL. JCO 2013

3º hito la introducción de las terapias dianas en el TTCC



Una nueva entidad

Tabaco en USA, 1900-1999



*Age-adjusted to 2000 US standard population.

1. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:986-993. 2. Death rates: US Mortality Public Use Tapes, 1960-1999, US Mortality Volumes, 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

ORIGINAL ARTICLE

Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

Jon Mork, M.D., A. Kathrine Lie, M.D., Eystein Glatte, M.D., Sarah Clark, D.Phil., Göran Hallmans, M.D., Egil Jellum, Ph.D., Pentti Koskela, Ph.D., Bjørn Møller, M.Sc., Eero Pukkala, Ph.D., John T. Schiller, Ph.D., Zhaohui Wang, M.D., Linda Youngman, Ph.D., [et al.](#)

N Engl J Med 2001; 344:1125-1131

Human Papilloma Virus



Género papilomavirus Familia papovaviridae

- Virus sin envoltura.
- 50-55 nm de diámetro, cápside icosaédrica.
- Genoma de ADN bicatenario con 7900 pares de bases.
- 100 genotipos
- Alto riesgo oncogénico:
HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 72, 82.

- Infecta el epitelio de la piel y mucosas.
- Las infecciones son:
 - Asintomáticas.
 - Asociarse a neoplasias benignas y malignas.



Factores de riesgo

Localizaciones relacionadas con HPV (A)

Base lengua, amígdala, Waldeyer

Localizaciones no relacionadas con HPV (B)

Lengua, suelo boca, geniana, paladar, laringe

SEER: Surveillance, Epidemiology, Results.
17.625 p (A,C) 28.144 p (B,D)

Cáncer orofaríngeo > 1.3% año
Cáncer c. oral / laringe < 1.9% año

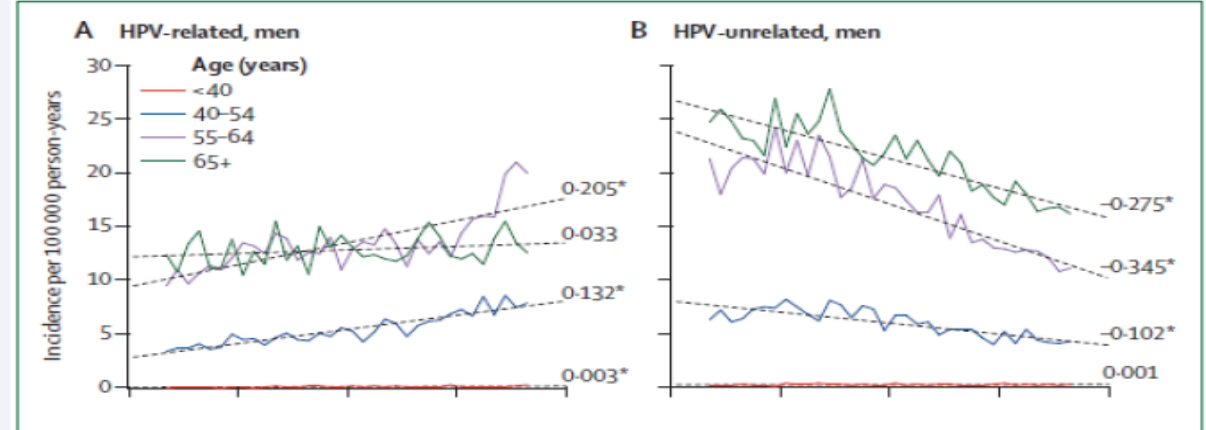
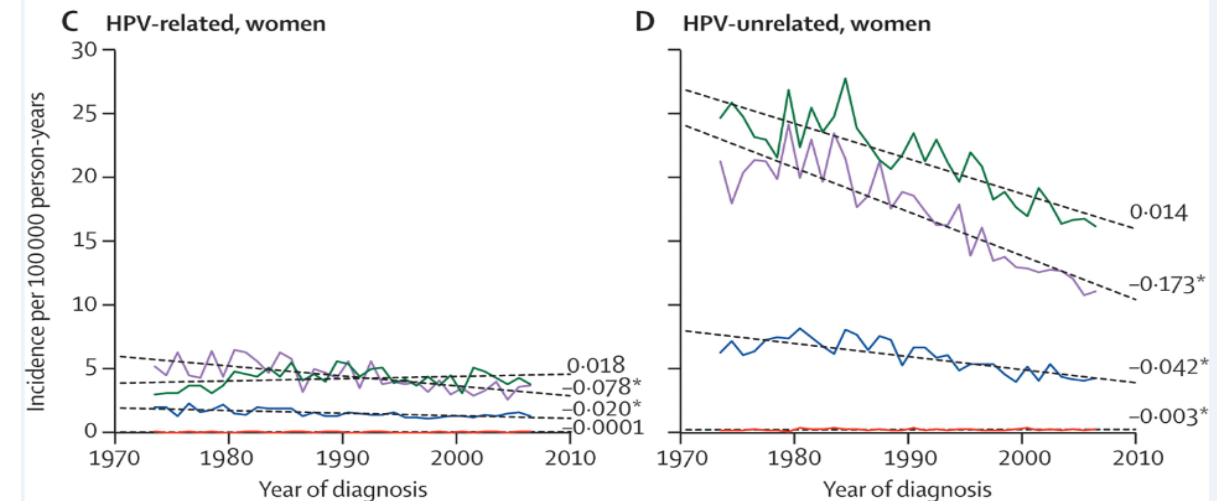


Figure 2: Age-adjusted incidence of head and neck squamous cell cancers between 1973 and 2006, stratified by age at diagnosis





TTCC y HPV

Tumores HPV+ : Diferente entidad clínica

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer

K. Kian Ang, M.D., Ph.D., Jonathan Harris, M.S., Richard Wheeler, M.D., Randal Weber, M.D., David I. Rosenthal, M.D., Phuc Felix Nguyen-Tân, M.D., William H. Westra, M.D., Christine H. Chung, M.D., Richard C. Jordan, D.D.S., Ph.D., Charles Lu, M.D., Harold Kim, M.D., Rita Axelrod, M.D., C. Craig Silverman, M.D., Kevin P. Redmond, M.D., and Maura L. Gillison, M.D., Ph.D.

Tumores de orofaringe : 433

Pudieron determinar HPV: 323

Pac. con HPV + : 206

Pac. con HPV - : 117

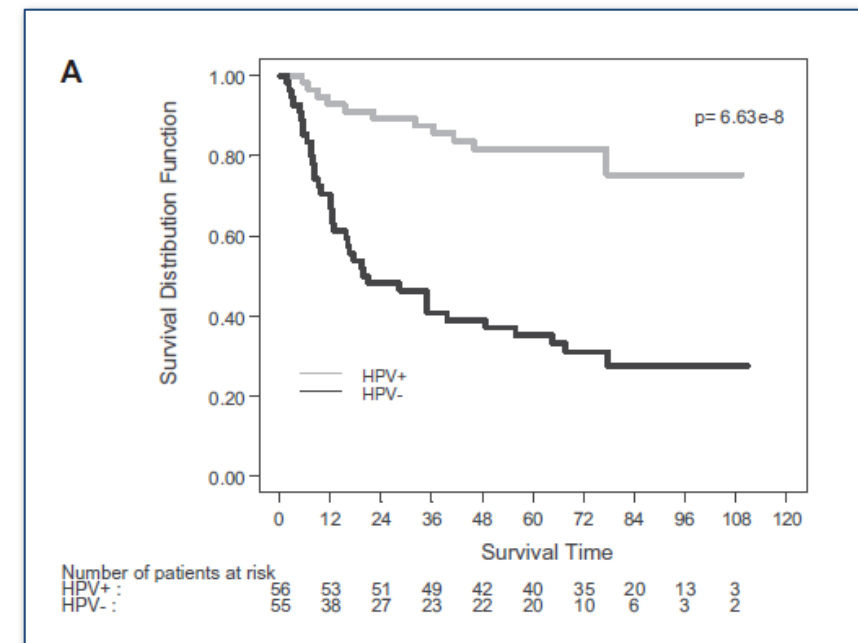
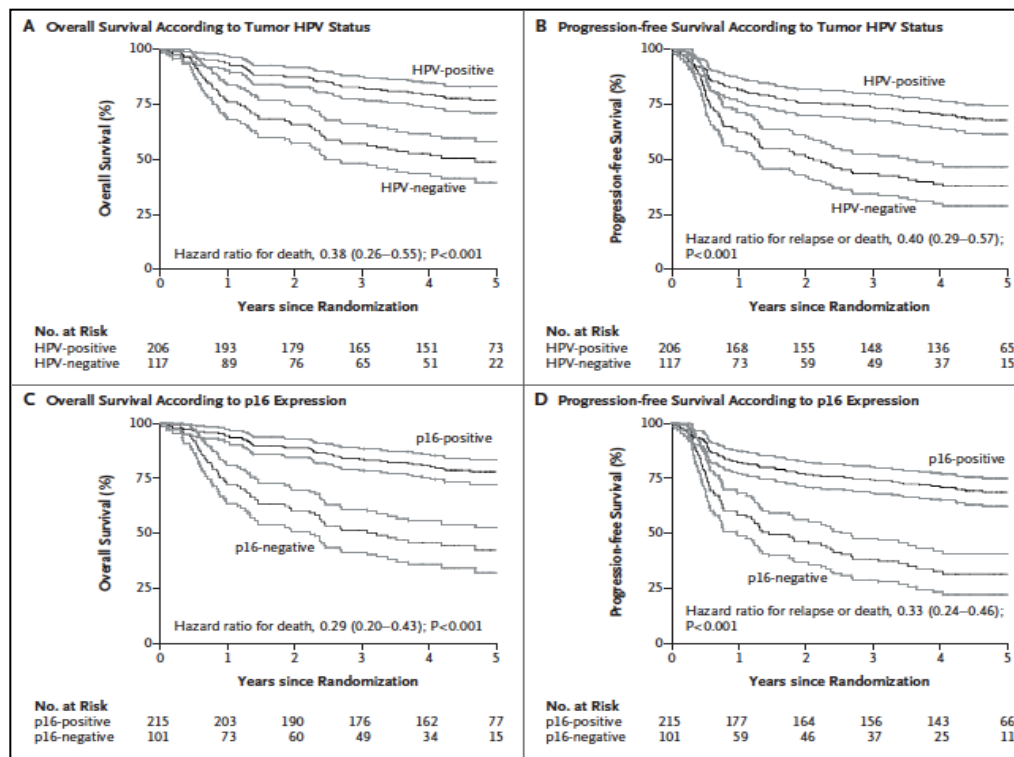
Características Pac. HPV +

- Mas jóvenes
- Raza blanca
- Mejor PS
- No fumadores
- Tumores mas pequeños

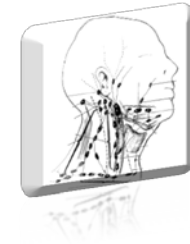


TTCC y HPV

Tumores HPV+ : diferente supervivencia



TAX 324 a subset analysis from an international phase III trial
M. R. Posner
Annls of Oncol. Febrero 2011



TTCC y HPV

Tumores HPV+ : Diferente supervivencia

THE LANCET Oncology

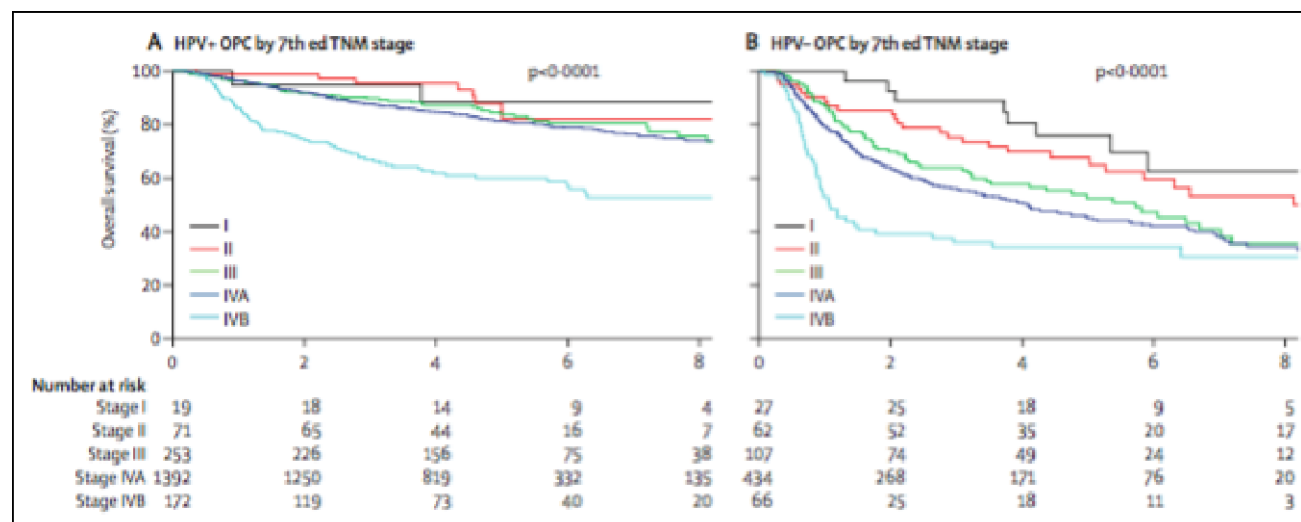
Volume 17, Issue 4, April 2016, Pages 440–451



Articles

Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study

Prof Brian O'Sullivan, MD^a, Shao Hui Huang, MD^a, Jie Su, MSc^a, Prof Adam S Garden, MD^b, Prof Erich M Sturgis, MD^b, Kristina Dahlstrom, PhD^b, Prof Nancy Lee, MD^c, Nadeem Riaz, MD^c, Xin Pei, PhD^c, Shlomo A Koyfman, MD^d, Prof David Adelstein, MD^d, Prof Brian B Burkey, MD^d, Jeppe Friberg, MD^e, Claus A Kristensen, MD^g, Anita B Gothelf, MD^g, Frank Hoebbers, MD^f, Bernd Kremer, MD^f, Prof Ernst-Jan Speel, PhD^f, Daniel W Bowles, MD^g, Prof David Raben, MD^g, Sana D Karam, MD^g, Eugene Yu, MD^a,



SG a los 5 a. Pac. HPV+

E I :	88%
E II	82%
E III	84%
E I V A	81%
E I V B	60%

SG a los 5 a. HPV -

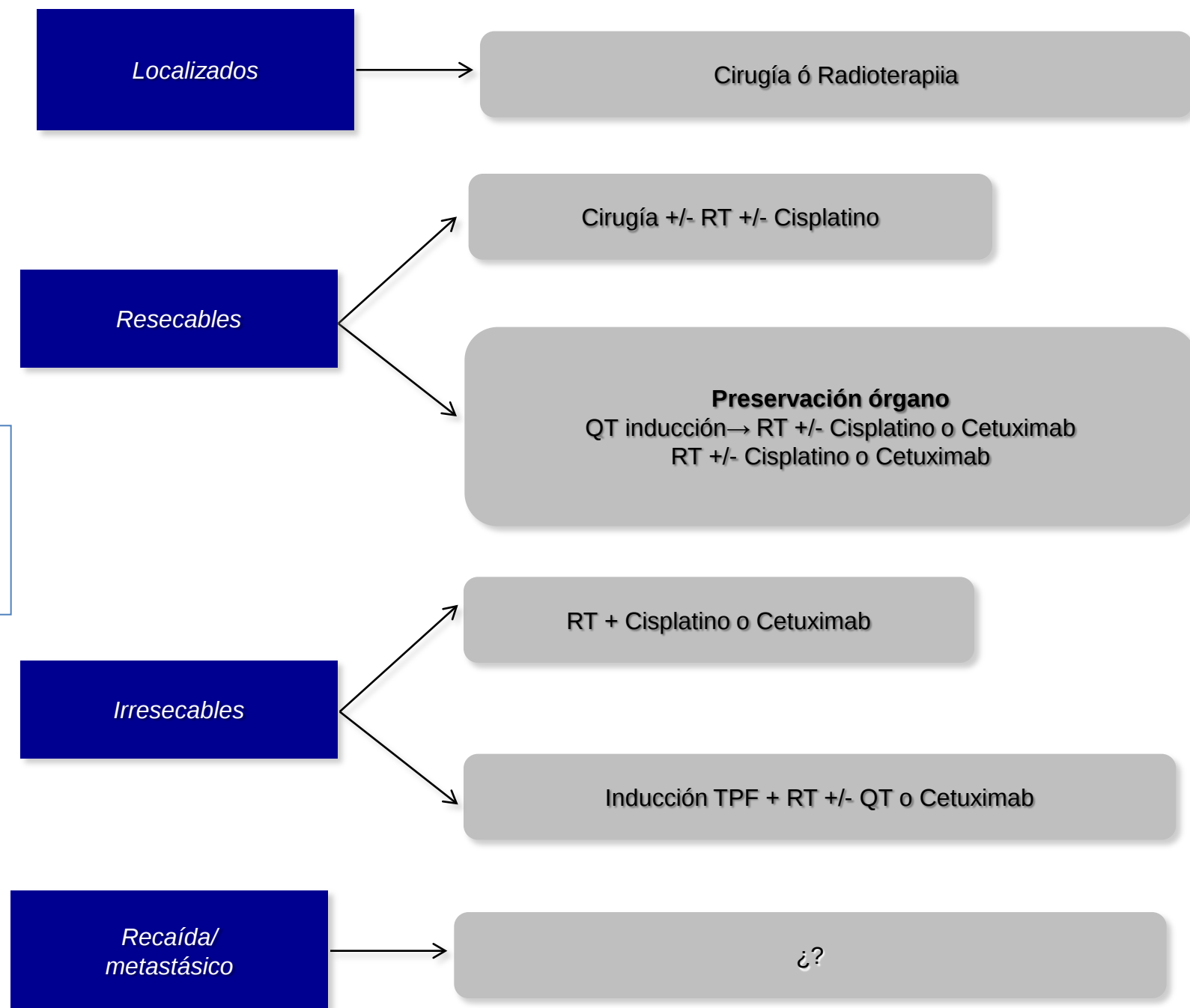
E I	76%
E II	68%
E III	53%
E I V A	45%
E I V B	34%

Modificación de TNM en 2017, teniendo en cuenta HPV y localización

SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)

L. C. Iglesias Docampo¹  · V. Arrazubi Arrula² · N. Baste Rotllan³ ·
A. Carral Maseda⁴ · B. Cirauqui Cirauqui⁵ · Y. Escobar⁶ · J. J. Lambea Sorrosal⁷ ·
M. Pastor Borgoñón⁸ · A. Rueda⁹ · J. J. Cruz Hernández¹⁰

Tratamiento multidisciplinar
a partir de estadios III



Tratamiento enfermedad recurrente o metastásica

Es una enfermedad muy heterogénea y por tanto así será su tratamiento
depende del tipo de enfermedad recidiva o metástasis, del intervalo, del tratamiento previo y del P

Valorar rescate
loco regional con
cirugía o RT

Valorar cirugía de
oligometástasis

El resto Tratamiento
sistémico

Sacco AG, Cohen EE. J Clin Oncol 2015
Goodwin WJ. Laryngoscope 2000

1ª línea de tratamiento
ECOG 0-1, → EXTREME (Mediana SG : 11 meses)
ECOG 2 o imposibilidad para recibir EXTREME → ERBITAX (Mediana SG : 8,1 meses)
ECOG 3 → Tratamiento de soporte
2ª línea de tratamiento
Inmunoterapia
Monoterapia (taxanos, MTX, cetuximab) (Mediana SG : 5-6 meses)
Tratamiento de soporte

SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2018)

Paciente recurrente o metastásica: 1ª línea

Estudio EXTREME

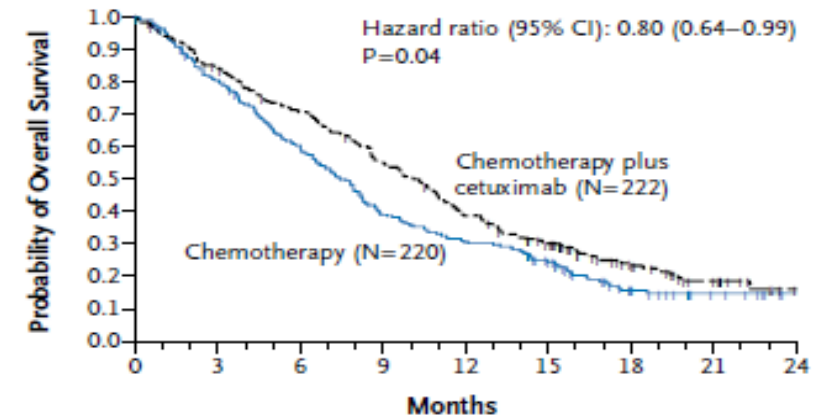
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

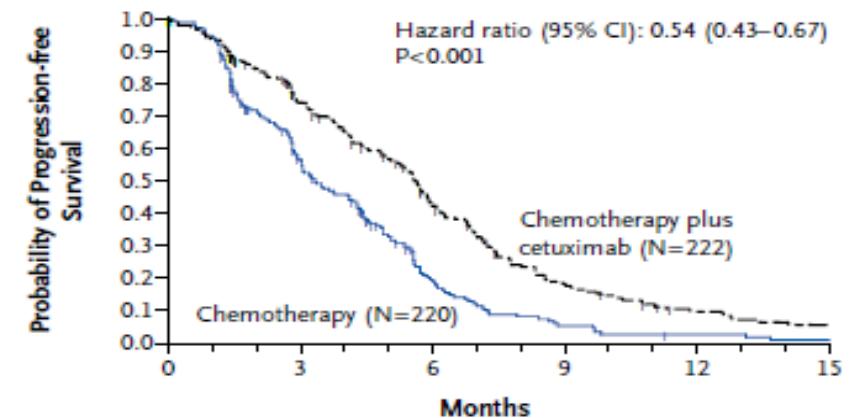
Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer

Jan B. Vermorken, M.D., Ph.D., Ricard Mesia, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D.,
 Eva Remenar, M.D., Andrzej Kaweck, M.D., Ph.D., Sylvie Rottey, M.D., Ph.D.,
 Jozsef Erfan, M.D., Dmytro Zabolotnyy, M.D., Ph.D., Heinz-Roland Kienzer, M.D.,
 Didier Cupissol, M.D., Frederic Peyrade, M.D., Marco Benasso, M.D.,
 Ihor Vynnychenko, M.D., Ph.D., Dominique De Raucourt, M.D.,
 Carsten Bokemeyer, M.D., Armin Schueler, M.S., Nadia Amellal, M.D.,
 and Ricardo Hitt, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2008;359:1116-27.



No. at Risk									
Chemotherapy	220	173	127	83	65	47	19	8	1
Chemotherapy plus cetuximab	222	184	153	118	82	57	30	15	3



No. at Risk									
Chemotherapy	220	103	29	8	3	1			
Chemotherapy plus cetuximab	222	138	72	29	12	7			

Enfermedad recurrente o metastásica: 1ª línea

Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck

R. Hitt^{1*}, A. Irigoyen², H. Cortes-Funes¹, J. J. Grau³, J. A. García-Sáenz⁴ & J. J. Cruz-Hernandez⁵ the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC)

¹Department of Medical Oncology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ²Department of Medical Oncology, Hospital Universitario, Granada; ³Department of Medical Oncology, Hospital Clinic I Provincial, Barcelona; ⁴Department of Medical Oncology, Hospital Clínico Universitario, Madrid; ⁵Department of Medical Oncology, Hospital Universitario, Salamanca, Spain

Received 21 February 2011; revised 26 June 2011; accepted 4 July 2011

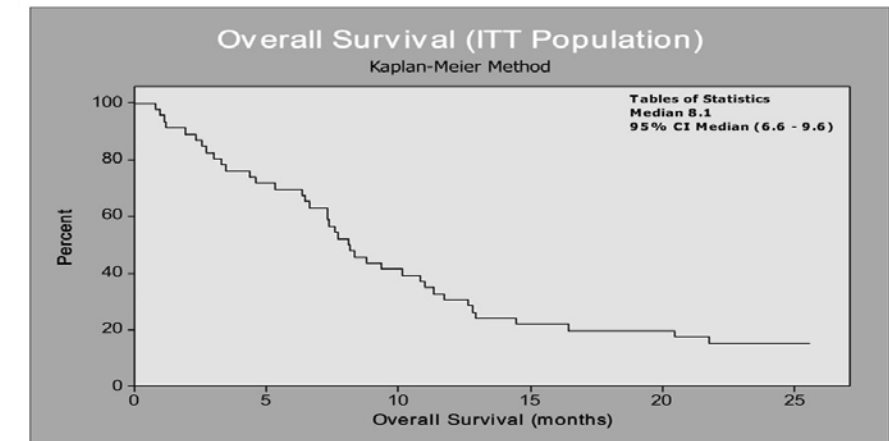
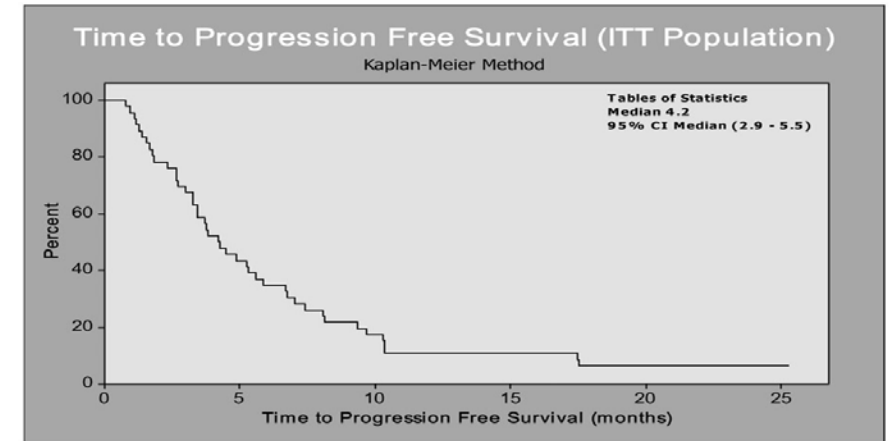
Sin olvidar...

46 pacientes

Respuestas 54%

Respuestas completas (20%)

Beneficio clínico 80%



Enfermedad recurrente o metastásica segundas líneas

- ❑ **Metotrexate:** SG medianas de 6 - 7 meses y RO 4-6 %^{1 .2}
- ❑ **Docetaxel:** SG medianas de 4 - 7 meses y RO : 7-13%^{3,4}
- ❑ **Cetuximab:** SG medianas de 6 meses y RO : 13 %⁵

1.-Stewart JS . JCO 2009

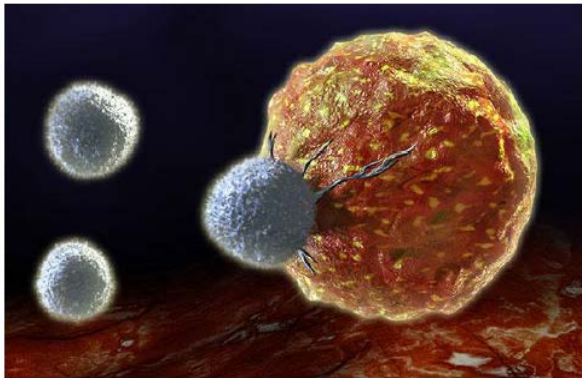
2.- Machiels JP Lancet Oncol 2015

3.-Cho BC. Cancer Chemother Pharmacol 2009

4.- Specenier P. Am J Clin Oncol. 2011

Vermorken JB JCO. 2007

Inmunoterapia : ¿TTCC poco inmunógenos?

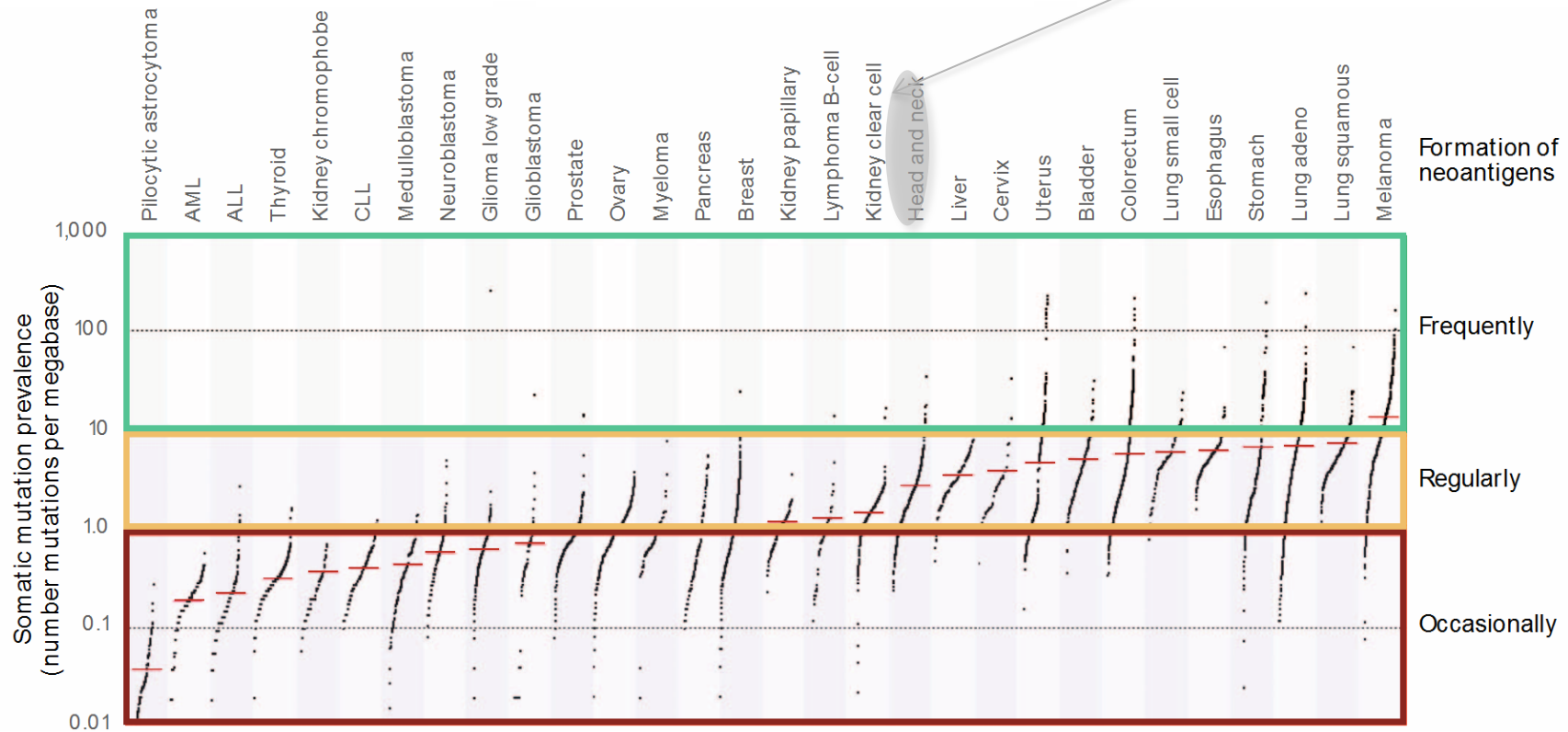


- Recuento absoluto de linfocitos disminuido
- Apoptosis espontánea de linfocitos T citotóxicos
- Reducción de la actividad de células NK
- Pobre presentación antigénica

- Dasgupta S, *et al.* J Immunol. 2005
 - Ferris RL. J Clin Oncol 2015
- Kuss I, *et al.* Clin Cancer Res 2004
- Kloss S, *et al.* Oncoimmunology 2015

Y sin embargo..... si pueden serlo

- Alta carga mutacional
- Probabilidad de expresión neoantígenos
- Infiltración linfocitos específicos



Tumores > 10 mutaciones somáticas/Mb

Tumores 1-10 mutaciones somáticas/Mb

Tumores <1 mutaciones somáticas/Mb

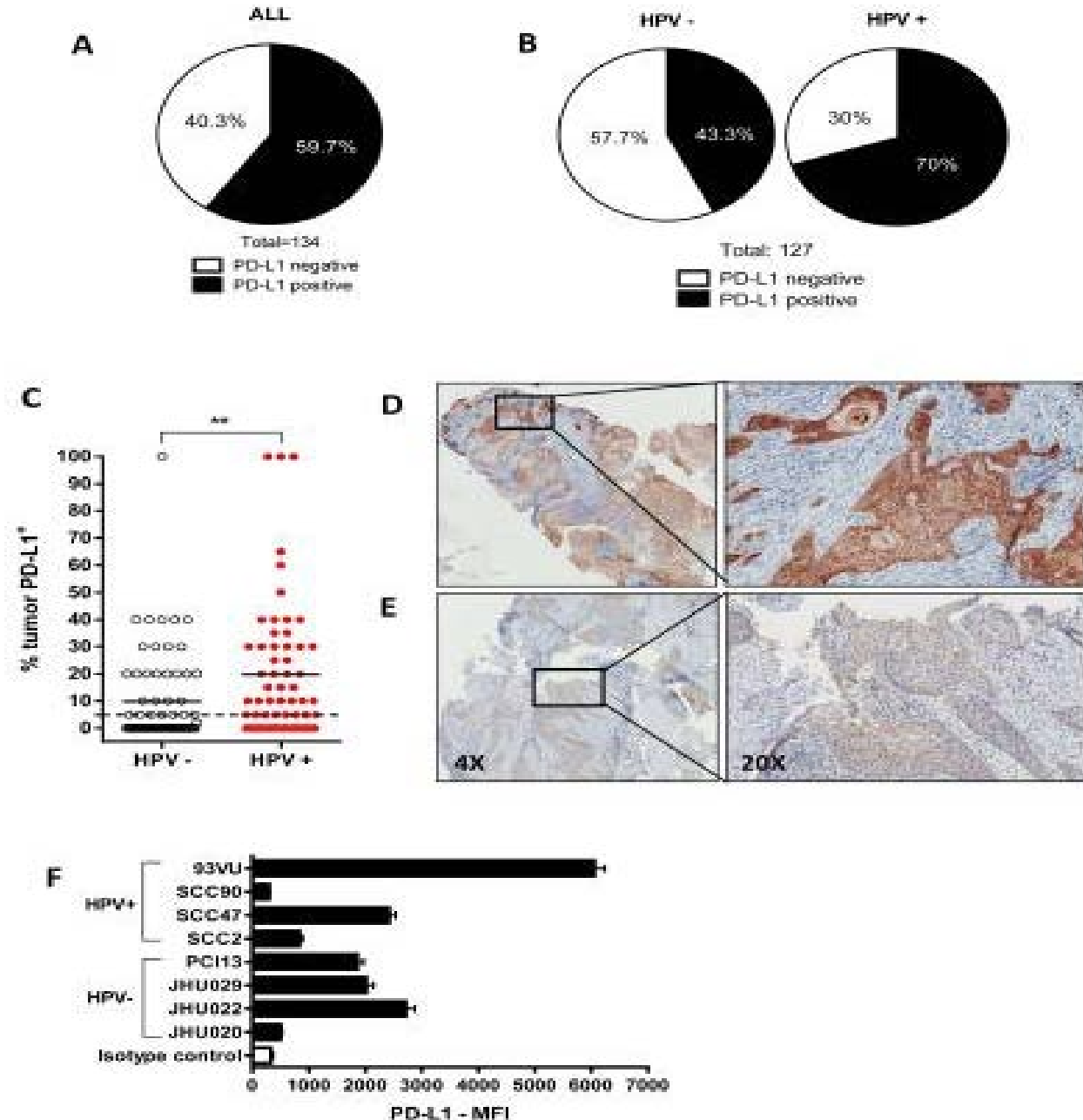
Ton N, *et al.* Science 2015
 Coulie, *et al.* Reviews Cancer 2014
 Alexandrov, *et al.* Nature 2013

Una de sus vías principales de escape al control
 inmunológico parece puede ser por expresión
 de PDL 1



Identification of the cell-intrinsic and extrinsic pathways downstream
 of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck
 cancer

Concha-Benavente F, *et al.* Cancer Res 2016



Enfermedad recurrente o metastásica: Pembrolizumab

Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort

Laura Q.M. Chow^{1*} , Robert Haddad², Shilpa Gupta³, Amit Mahipal³, Ranee Mehra⁴, Makoto Tahara¹⁰, Raanan Berger¹², Joseph Paul Eder⁵, Barbara Burtneess⁵, Se-Hoon Lee¹⁴, Bhumsuk Keam¹⁴, Hyunseok Kang⁶, Kei Muro¹¹, Jared Weiss⁷, Ravit Geva¹³, Chia-Chi Lin¹⁶, Hyun Cheol Chung¹⁵, Amy Meister⁸, Marisa Dolled-Filhart⁸, Kumudu Pathiraja⁸, Jonathan D. Cheng⁸, and Tanguy Y. Seiwert⁹

J. Bauml, June 6, 2016

Preliminary Results From KEYNOTE-055: Pembrolizumab After Platinum and Cetuximab Failure in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)

Joshua Bauml,¹ Tanguy Seiwert,² David G. Pfister,³ Francis Worden,⁴ Stephen V. Liu,⁵ Jill Gilbert,⁶ Nabil F. Saba,⁷ Jared Weiss,⁸ Lori Wirth,⁹ Ammar Sukari,¹⁰ Hyunseok Kang,¹¹ Michael K. Gibson,¹² Erminia Massarelli,¹³ Steven Powell,¹⁴ Amy Meister,¹⁵ Xinxin Shu,¹⁵ Jonathan Cheng,¹⁵ Robert Haddad¹⁶

¹University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²University of Chicago, Chicago, IL; ³Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁴University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI; ⁵Georgetown University Hospital, Washington, DC; ⁶Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN; ⁷Winship Cancer Institute/Emory University, Atlanta, GA; ⁸Lineberger Comprehensive Cancer Center at the University of North Carolina, Chapel Hill, NC; ⁹Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ¹⁰Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit, MI; ¹¹Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD; ¹²University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH; ¹³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ¹⁴Sanford Health, Sioux Falls, SD; ¹⁵Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; ¹⁶Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Aprobado FDA 2016, para pacientes R/M al fracaso del Platino

Enfermedad recurrente o metastásica: Pembrolizumab

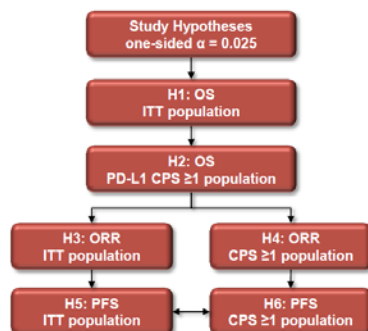
MADRID 2017 ESMO congress

Pembrolizumab vs Standard of Care For Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-040 Trial

Ezra EW Cohen,¹ Kevin J. Harrington,² Christophe Le Tourneau,³ José Dinis,⁴ Lisa Licitra,⁵ Myung-Ju Ahn,⁶ Ainara Soria,⁷ Jean-Pascal Machiels,⁸ Nicolas Mach,⁹ Ramee Mehra,¹⁰ Barbara Burtness,¹¹ Yang Wang,¹² Alba Tuzzo,¹² Jonathan D Cheng,¹² Ramona Swaby,¹² Denis Soulières¹³

¹University of California, San Diego Moores Cancer Center, La Jolla, CA, USA; ²The Institute of Cancer Research/The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; ³Institut Curie, Paris, France; ⁴Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal; ⁵Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori and University of Milan, Milan, Italy; ⁶Samsung Medical Center, Seoul, South Korea; ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁸Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; ⁹Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland; ¹⁰Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA (currently at Sidney Kimmel Cancer Center of Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA); ¹¹Yale University School of Medicine and Yale Cancer Center, New Haven, CT, USA; ¹²Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹³Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Statistical Considerations

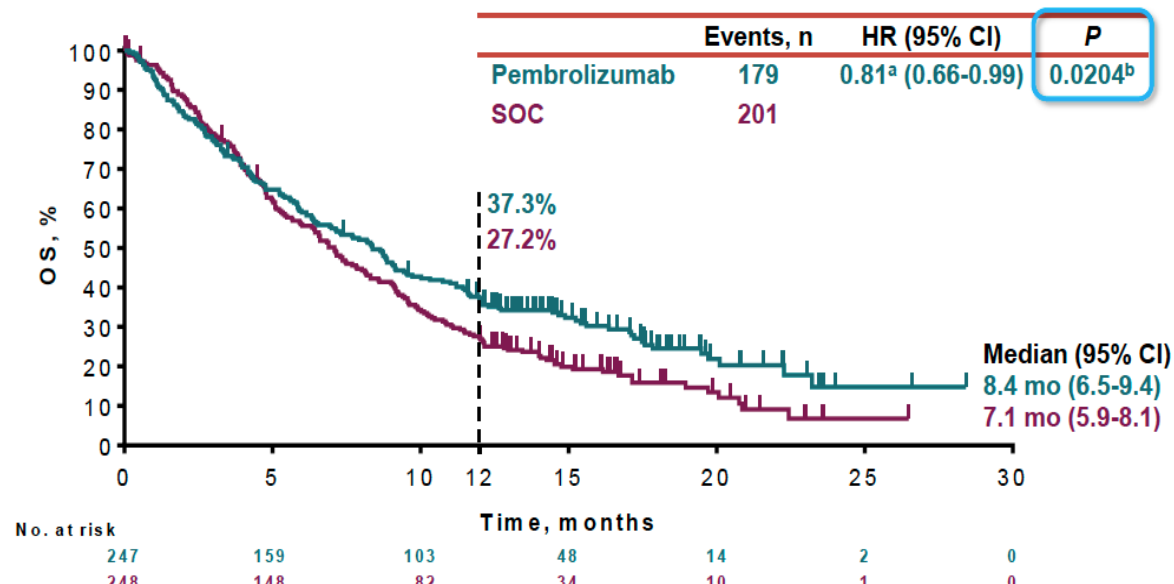


- Multiplicity strategy
 - Family-wise alpha strictly controlled at **0.025 (one sided)**
 - Alpha allocated in stepwise fashion
- Final analysis
 - Performed after **380 OS events** in 495 patients
 - Data cutoff date: May 15, 2017
 - Efficacy boundary
 - OS, ITT: one-sided α = **0.0175**, HR ~0.80
 - OS, CPS ≥1: one-sided α = **0.0178**, HR ~0.78
 - Tested only if efficacy boundary in ITT population reached

Data cutoff date: May 15, 2017.

MADRID 2017 ESMO congress

Overall Survival in ITT Population



^aCox proportional hazards model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. Initially reported data: HR 0.82 (95% CI, 0.67-1.01), $P = 0.0316$. After the initial report, updated survival data were obtained for 4 patients. ^bOne-sided P value based on the log-rank test stratified by the randomization stratification factors. Data cutoff date: May 15, 2017.

ESMO congress

Enfermedad recurrente o metastásica: Nivolumab

Phase 3 CheckMate 141 Study Design *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*

- Randomized, global, phase 3 trial of the efficacy and safety of nivolumab vs investigator's choice in patients with R/M SCCHN

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A.D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E.E. Vokes, C. Even, F. Worden, N.F. Saba, L.C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W.J. Geese, J. Kopit, J.W. Shaw, and M.L. Gillison

Key Eligibility Criteria

- R/M SCCHN of the oral cavity, pharynx, or larynx
- Progression on or within 6 months of last dose of platinum-based therapy
- Irrespective of no. of prior lines of therapy
- Documentation of p16 to determine HPV status (oropharyngeal)
- Regardless of PD-L1 status^a

Stratification factor

- Prior cetuximab treatment

R
2:1

Nivolumab
3 mg/kg IV Q2W

Investigator's Choice

- Methotrexate 40 mg/m² IV weekly
- Docetaxel 30 mg/m² IV weekly
- Cetuximab 400 mg/m² IV once, then 250 mg/m² weekly

Primary endpoint

- OS

Other endpoints

- PFS
- ORR
- Safety
- DOR
- Biomarkers
- Quality of life

^aTissue required for testing.

DOR = duration of response; IV = intravenous; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; Q2W = once every 2 weeks; R = randomized. Clinicaltrials.gov NCT02105636.

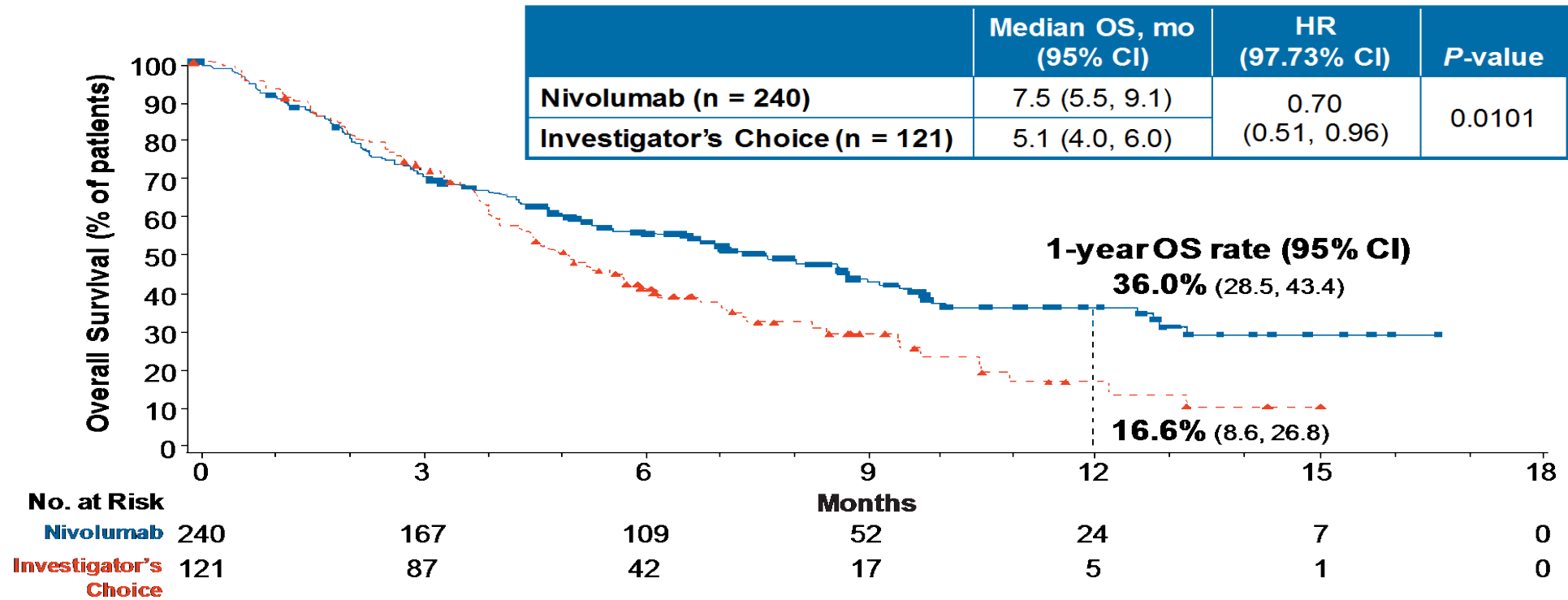
N Engl J Med 2016;375:1856-67.

PACIENTES PLATINO REFRACTARIOS

CheckMate 141: objetivo primario

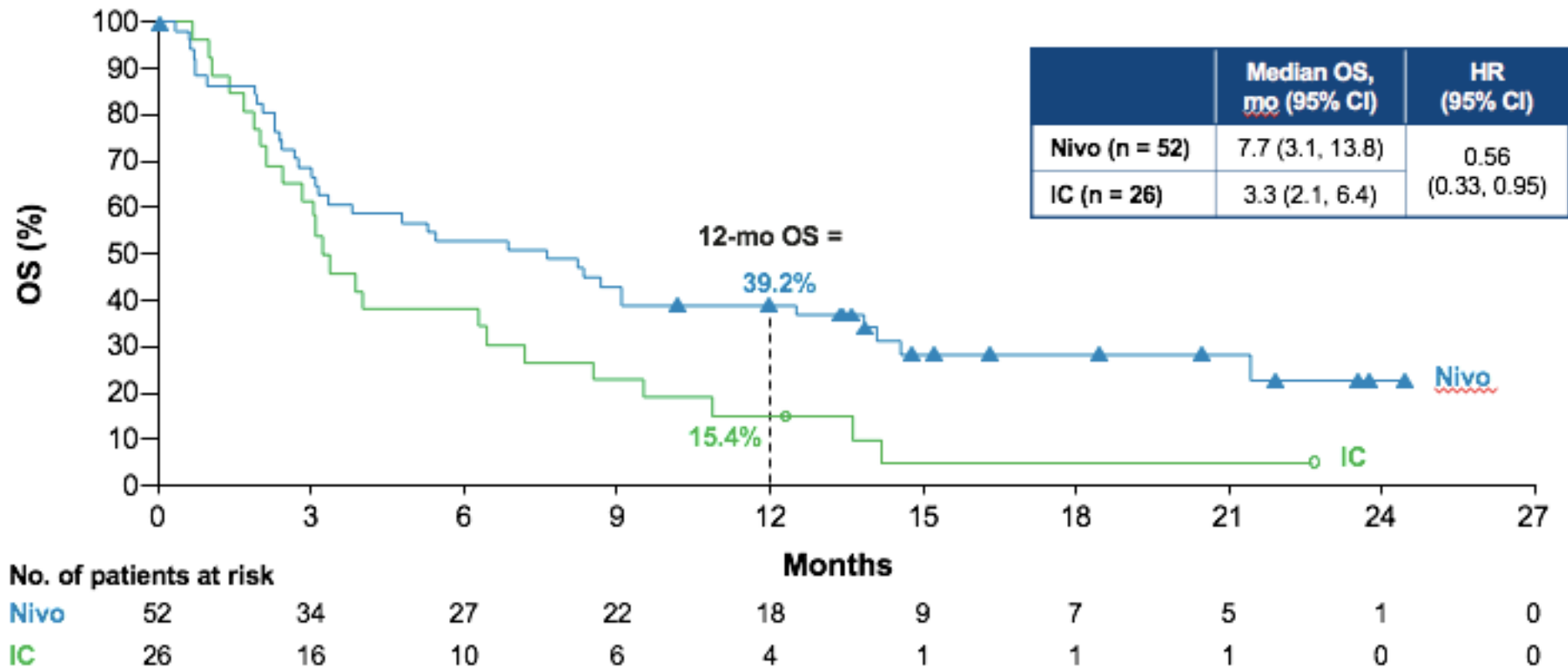
Overall Survival

Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy



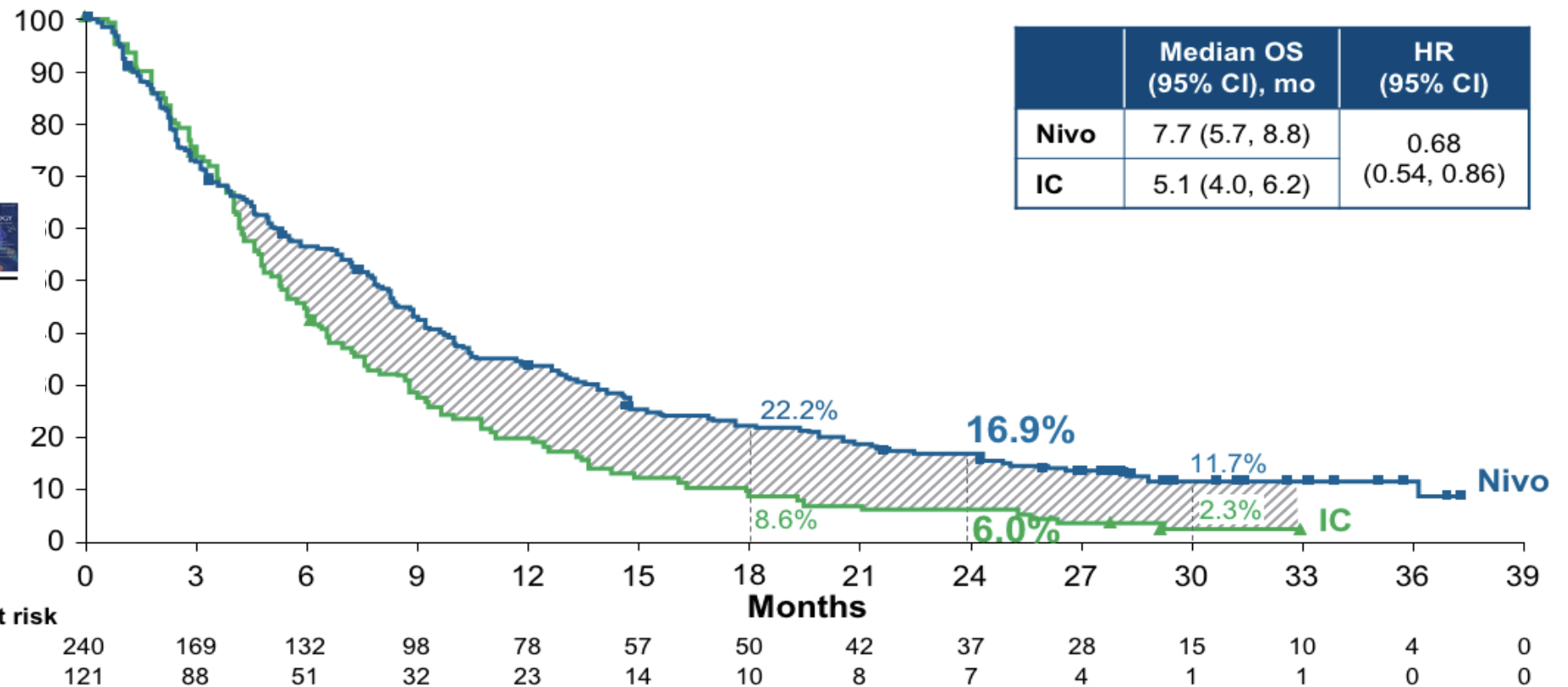
Pero.... ¿ influye el tipo de enfermedad?

➤ Pacientes con RP en el primario, persistencia de enfermedad : 1ª línea



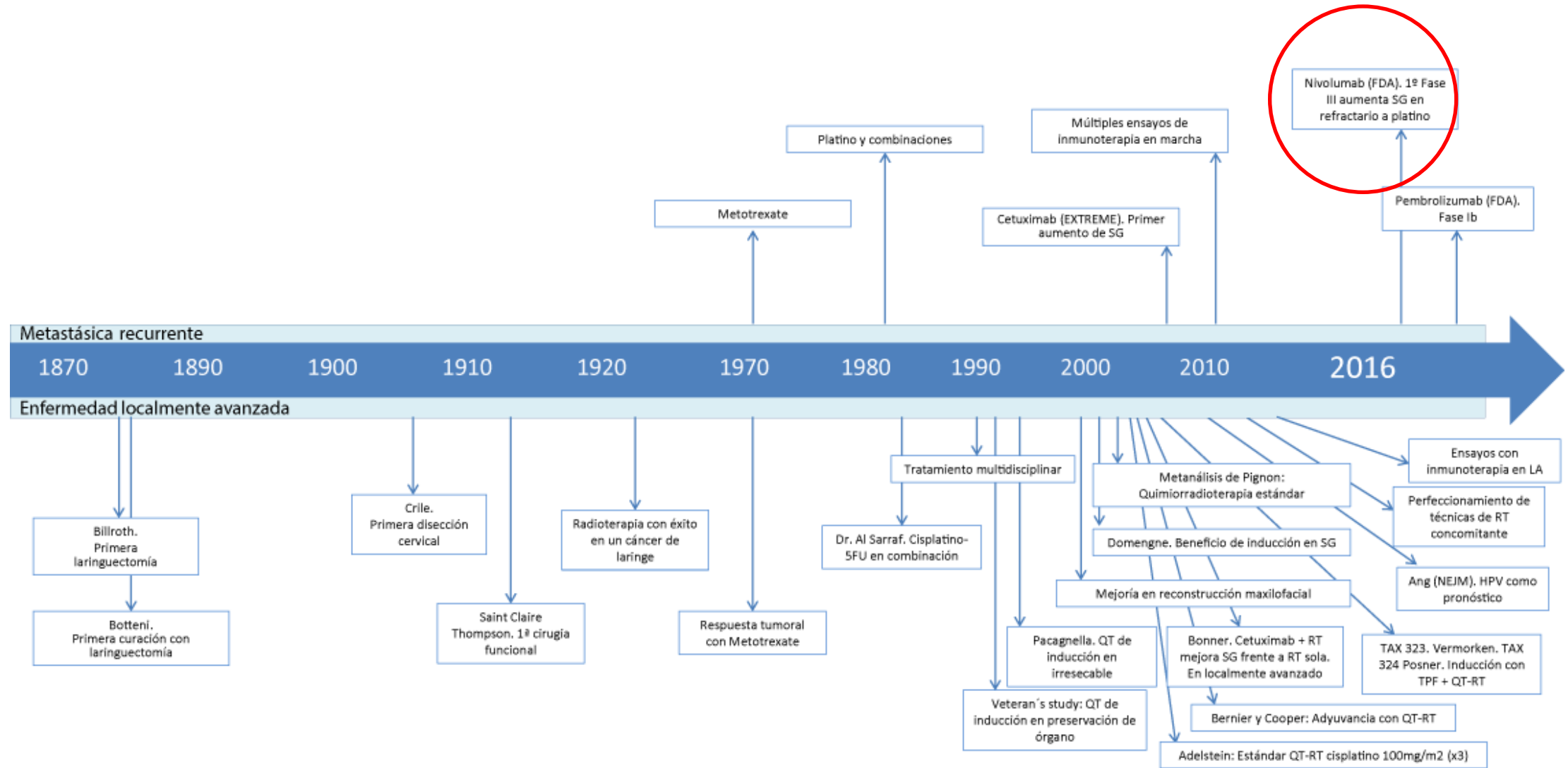
¿El beneficio se mantiene en el tiempo? A los dos años de seguimiento

- Nivolumab reduced the risk of death by 32% vs IC
- The 24-month OS rate was nearly tripled with nivolumab compared with IC

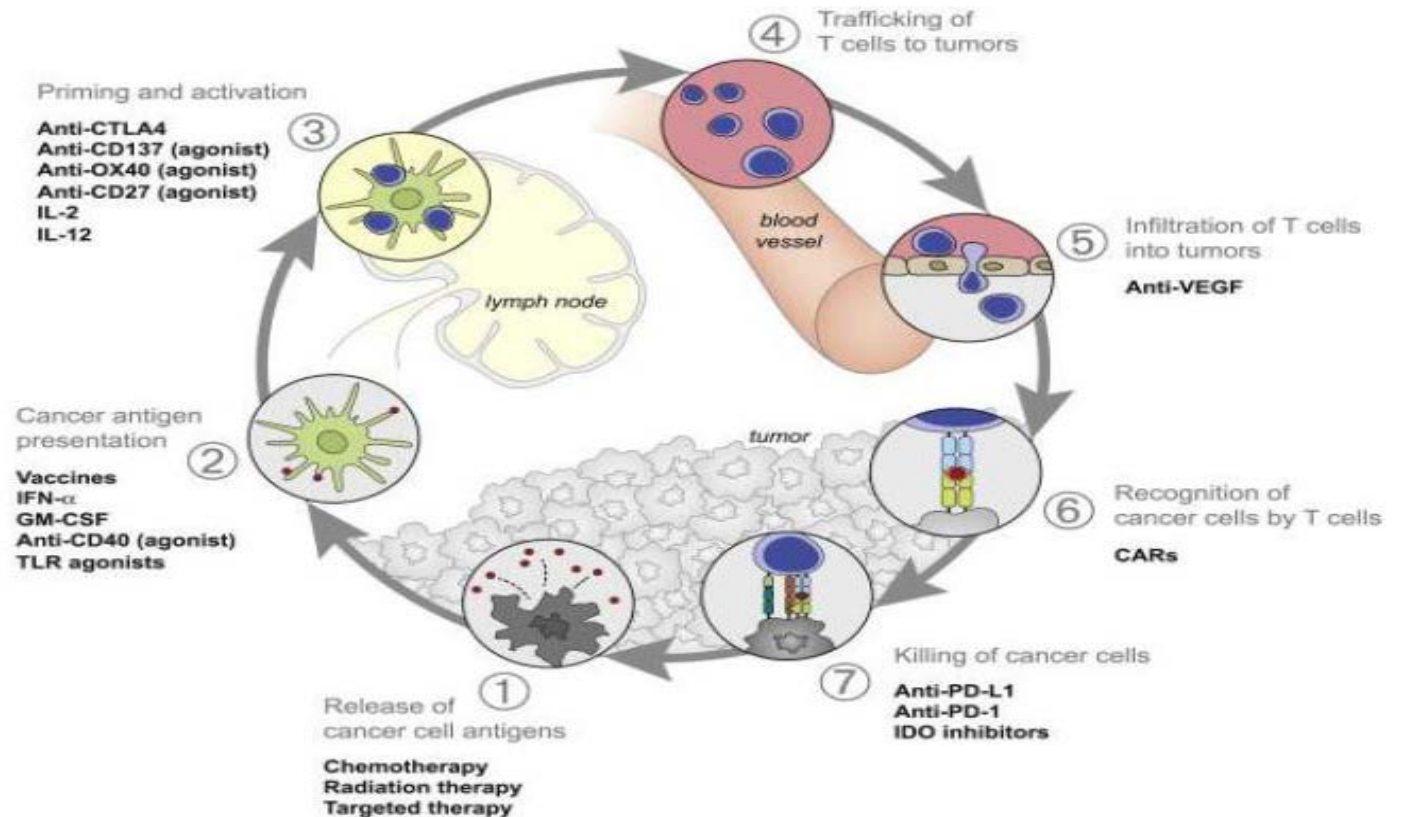
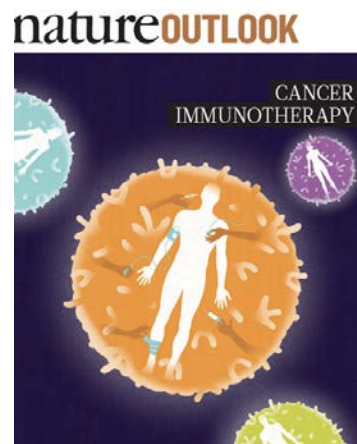


Se mantiene e incluso se incrementa

Hitos en el tratamiento médico de los TTCC

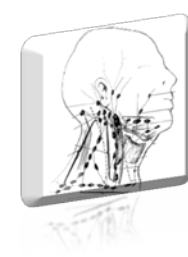


El último hito en el tratamiento médico de los TTCC



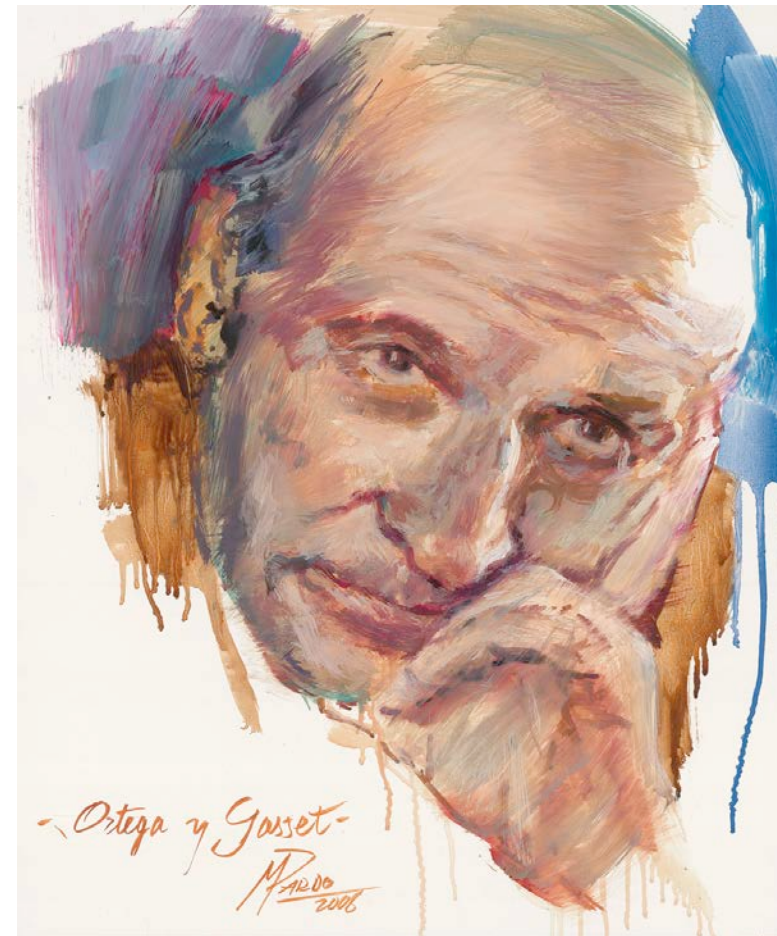
Hitos en el tratamiento Médico de los TTCC

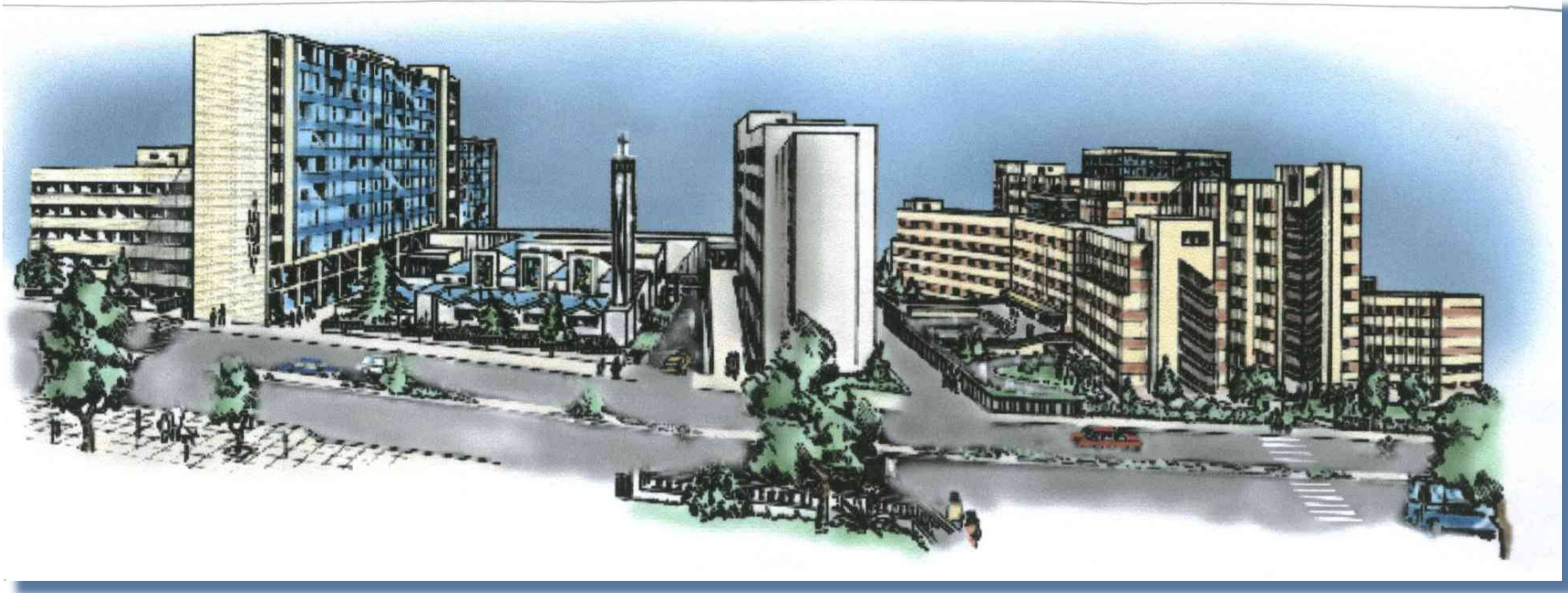
- 1º.- Se logra la preservación con QTI y QT concurrente con RT
- 2º.- Se logra aumento de supervivencia en combinación con tratamiento local
- 3ª.- Las terapias contra dianas moleculares aumentan supervivencia en combinación con QT en pacientes metastásicos
- 4º.- El nivolumab aumenta supervivencia en monoterapia en pacientes metastásicos
- 5ª.- La inmunoterapia abre un camino de esperanza en tumores metastásicos y probablemente en enfermedad locorregional



Reflexiones finales

El progreso no consiste en aniquilar hoy el ayer, sino, al revés, en conservar aquella esencia del ayer que tuvo la virtud de crear ese hoy mejor.





Gracias por su atención